

مطالعه بالینی عصاره *Salvia officinalis* در درمان دمانس نوع آلزایمر خفیف تا متوسط: یک مطالعه تصادفی دو سو بی خبر در مقایسه با دارونما

شاهین آخوندزاده^{۱*}، مریم نوروزیان^۲، محمدرضا محمدی^۳، سینا اوحدی نیا^۴، امیرحسین جمشیدی^۵،
موسی خانی^۶

۱- استادیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران و محقق پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

۲- استادیار اعصاب، گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- دانشیار روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- پزشک عمومی، محقق پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

۵- دستیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران و عضو هیات علمی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

۶- مربی پژوهش، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

* آدرس مکاتبه: تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه، تلفن: ۵۴۲۲۲۲، دورنما: ۵۴۹۱۱۳

پست الکترونیک: s.akhond@neda.net

چکیده

در سالیان گذشته درمان‌های دارویی جدیدی برای درمان آلزایمر معرفی شده‌اند که علی‌رغم ایجاد تحول در این زمینه زیاد موفق نبوده‌اند. هدف این مطالعه بررسی اثربخشی و سلامت مصرف عصاره *Salvia officinalis* با دوز ثابت در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط در یک دوره چهار ماهه بود. در این مطالعه که از نوع کارآزمایی بالینی - تصادفی دو سو بی خبر بود، به صورت سه مرکزی انجام گرفت. بیماران با آلزایمر خفیف تا متوسط (در کل ۳۹ بیمار که ۱۰ نفر زن بودند) و شدت بیماری در آنان بر اساس معیار ADAS-cog کوچکتر و یا مساوی با عدد ۱۲ و یا با معیار CDR شدت بیماری در آنان مساوی و یا کوچکتر از ۲ بود وارد مطالعه شده‌اند و به صورت تصادفی یا دارونما و یا دوز ثابتی از عصاره مریم‌گلی گرفتند. در طول ۱۶ هفته مطالعه، اثربخشی اصلی با معیار ADAS-cog اندازه‌گیری شد که بر اساس تغییر این عدد از هفته صفر انجام می‌گرفت. معیار دوم تغییر عدد CDR از حد پایه بود.

در انتهای هفته ۱۶ مطالعه عصاره مریم‌گلی با هر دو معیار CDR و ADAS-cog نسبت به دارونما برتری داشت (CDR: d.f.=۱, F=۱۰/۸۴, P<۰/۰۰۳) (ADAS-cog: d.f.=۱, F=۴/۷۷, P<۰/۰۳۷) و نه تنها از پیشرفت بیماری جلوگیری کرد بلکه شدت علائم بیماری را کاهش داد. عوارض جانبی دیده شده در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند. از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که عصاره مریم‌گلی می‌تواند به عنوان یک درمان مؤثر و بی‌خطر برای درمان بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط برای مطالعات بیشتر در نظر گرفته شود.

کل واژگان: دمانس، آلزایمر، طب سنتی، مریم‌گلی



مقدمه

بیماری آلزایمر از دسته بیماریهای دژنراتیو عصبی است که از علل شایع زوال عقل (دمانس) محسوب می‌شود. مشخصه زوال عقل کاهش پیش‌رونده قوای شناختی فرد است که منجر به ناتوانی اجتماعی یا شغلی بیمار می‌شود. مشخصه بالینی AD نه تنها آسیب قوای شناختی بوده بلکه کاهش عمومی عملکرد، اختلال در توانایی انجام فعالیت‌های روزانه و آشفتگی رفتاری را نیز شامل می‌شود. وقتی اولین بار آلویس آلزایمر (Alois Alzheimer) بیماری را در سال ۱۹۰۷ شرح داد، به نظر می‌رسید که یک اختلال نسبتاً ناشایع باشد. مطالعات بالینی و عصبی آسیب‌شناختی سیستم عصبی نشان داد که مشخصه آسیب‌شناسی AD، پلاک‌های پیری (Senile plaques) و کلاف‌های نوروفیبریلاری است. این مطالعات نشان دادند که شایعترین علت زوال عقل در پیری بیماری آلزایمر است. با پیرشدن جمعیت جهان، احتمالاً کنترل و درمان AD تبدیل به یکی از مشکلات عمده بهداشت عمومی می‌شود که جامعه جهانی قرن آینده با آن روبرو خواهد شد. دانش ما از پاتوفیزیولوژی و سیر طبیعی بیماری هنوز نامشخص است و درمان مناسبی هم تاکنون برای آن پیدا نشده است. با وجود این مداخلات دارویی و روانی - اجتماعی می‌توانند تا حدودی شکایات و رنجهای بیمار و خانواده‌اش را کاهش دهند [۱-۳].

اولین قدم در درمان شناخت بیماری‌های است که ممکن است باعث نقصان حافظه و دیگر نشانه‌های سندرم باشند. اگر بیماری یافته نشد یا اگر نشانه‌های دمانس بعد از به کار بردن درمان خاصی باقی بماند، چندین درمان علامتی در دسترس است تشخیص بیماری دمانس در درمان مهم می‌باشد. تاریخچه بیماری، آزمایش‌های فیزیکی توسط پزشک و تست‌های آزمایشگاهی برای تشخیص دمانس، اهمیت

دارند. تاریخچه اطلاعات مهمی را آشکار می‌سازند. برای تشخیص دمانس‌های پیش‌رونده به ندرت می‌توان تنها به زمینه‌های کلینیکی اتکا کرد [۴، ۵]. دانسیته پلاک‌ها بعنوان یک معیار تشخیص بیماری آلزایمر البته بعد از مرگ بکار می‌رود [۶].

اولین روش در درمان AD غیرفارماکولوژیک است. درمان اولیه با آموزش بیمار و مخصوصاً خانواده و سایر اطرافیان در مورد بیماری پیش‌آگهی و تغییر در سبک زندگی در هنگام پیشرفت بیماری ضروری است. زندگی بیمار آلزایمری به تدریج ساده می‌شود و در جهت جبران نقصان شناختی پیش می‌رود. گیرنده درمان بایست برای رویارویی با تغییرات زندگی آمادگی پیدا کند و این پذیرش به آسانی به دست نمی‌آید.

مستقل نگه داشتن بیمار تا زمانی که امکان دارد هدف اصلی در درمان بیماران دمانس است. روان‌درمانی که به افزایش شناخت کمک می‌کند برای دمانس بی‌تأثیر است. تجارب کلینیکی عنوان می‌کنند که روشهای غیردارویی مانند اپتیم‌سازی درک حسی و مراقبت روزانه در به حداقل رساندن آژیتاسیون به طور عادی به کار می‌روند [۷].

درمان اصلی بیماران مبتلا به دمانس به خصوص نوع آلزایمر به صورت فارماکولوژیک می‌باشد. شناخت جریان بیماری و بهتر شدن آزمونهای کلینیکی طراحی شده گامی رو به جلو بوده و درمانهای مربوطه برای علامت‌های شناختی و غیرشناختی را بهتر ساخته است.

استراتژی درمان فارماکولوژیک در آلزایمر شامل سه دسته دارو می‌باشد:

الف- آنها که مکانیسم آنان بر پایه درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری است مانند ویتامین E و سلزیلین

ب- درمان‌هایی که مکانیسم آنان بر پایه جبران نروترانسمیترها است مانند مهار کننده‌های کولین‌استراز

زمان مرگ و سرعت بستری شدن بیماران آلزایمری نتایج مهمی در مطالعات داده است.

درمان جایگزین هورمونی با استروژن در دوران یائسگی زنان همراه با کاهش میزان وقوع AD در مطالعات اپیدمیولوژیک بوده است. با این مشاهده عنوان می‌شود که شاید استروژن در درمان زنانی که بیمارانی آلزایمر در آنها ثابت شده است مفید باشد. در مطالعات حیوانی بر روی استروژن بهبود در انتقال کولینرژیک و افزایش حافظه نشان داده شده است [۱۱].

مشاهدات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که NSAID ها اگر به طور منظم مصرف شوند وقوع AD را کاهش می‌دهند. معلوم نیست که NSAID ها شناخت را در بیماران بهبود ببخشند و داده‌های کافی برای اینکه پایه‌ی توصیه به کار بردن آنها باشد وجود ندارد [۱۲ و ۱۳].

محققان پذیرفته‌اند که اثر ضدآلزایمر داروهای ضدالتهابی (که در سایر دمانس‌ها مؤثر نیستند) در نتیجه مهار COX و کاهش مواد پایه در گردش بتاآمیلوئید و محافظت آندوتلیوم است [۱۲ و ۱۳].

نوتروپیک‌ها مانند پیراستام، اکسی‌راستام، یونیراستام و پرتینیول در آلزایمر و دیگر دمانس‌ها به کار رفته‌اند اما مدارک متقاعدکننده مبنی بر مؤثر بودن این داروها متقن نمی‌باشد [۷]. این داروها فعالیت‌های متفاوت و ساختمان‌های وابسته به پیراستام دارند. داروهای دسته پیراستام ممکن است که CNS را از آسیب‌های شدید ناشی از هیپوکسی یا سمیت دارویی محافظت کنند.

مشاهده این نکته که نقصان کولینرژیک شاخص‌ترین نقصان نروترانسمیتری و یکی از اتفاقات اولیه در فرآیند دمانس است استراتژی جبران کولینرژیک را کانون توجه قرار داده است. فرضیه کولینرژیک اساس درمان AD است. تقویت کارکرد کولینرژیک مرکزی باید نقصان شناختی و رفتاری

ج- عوامل سایکوتروپیک که برای علامت‌های رفتاری AD تجویز می‌شوند. عوامل گوناگون دیگری نیز برای اصلاح دوره یا بهبود علامت‌های AD به کار برده می‌شوند مانند *Gingko biloba* و عوامل ضدالتهاب. اما کاربرد این عوامل توسط مدارک موجود تأیید نمی‌شود [۷، ۸].

آسیب به ساختارهای سلولی به وسیله اجزای اکسیژنی بسیار فعال واکنش‌دهنده که در جریان متابولیسم عادی سلول بوجود می‌آیند نقش قابل باوری را در بیماری‌های وابسته به دوران پیری بازی می‌کند [۸]. استرس اکسیداتیو در آلزایمر شناخته شده و ممکن است جز اجزای تولیدکننده آمیلوئید باشد [۸].

استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدان برای درمان AD بر پایه فرضیه حفاظت نرونی آنها می‌باشد. افزایش در تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از متابولیسم اکسیداتیو ممکن است تخریب نرونی مشاهده شده در آلزایمر را بیشتر کند.

آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ویتامین E و ویتامین C ممکن است از جایگزینی آمیلوئیدی جلوگیری کنند و سمیت نرونی را کاهش دهند [۹].

اگر چه توجه زیادی به نقش سیستم کولینرژیک در بیماری آلزایمر می‌شود در مسیرهای نرونی دیگر نیز نقصان‌هایی وجود دارد. نرونهای سروتونرژیک از Raphe nuclei سلول‌های نورآدرنرژیک در لوکوس سرلوتوس وقتی فعالیت MAOB افزایش می‌یابد از بین می‌روند [۱۰].

مدارکی که در خصوص افزایش فعالیت MAOB در بیماران آلزایمری وجود دارد که منتهی به انتخاب سلزلین شد که یک MAOI انتخابی است. اما نتایج به دست آمده در زمان کوتاه اولیه در مطالعات جدید به دست نیامده است. استفاده از سلزلین با عوارض چندی همراه بوده است. استفاده همزمان از سلزلین و ویتامین E یا یکی از این دو در به تأخیر انداختن

بنابراین فعالیت پس‌سیناپسی فقط تا حدودی می‌تواند افزایش یابد.

به علاوه استیل‌کولین‌استراز در نرون‌های پس‌سیناپسی ساخته می‌شود و با کاهش مادهٔ اولیه برای ChEI میزان دستیابی به ChEI در طول دورهٔ بیماری کاهش می‌یابد. حضور پلاکهای کورتیکال و کلافه‌های نروفیبریلر در نرونهای پس‌سیناپسی نیز ممکن است استفاده از ChEI را در فعالیت کولینرژیک پس‌سیناپسی تخریب شده کاهش دهد. کولین‌استرازها بر روی فعالیت‌های فراگیر نوروپاتولوژیک رفتاری و عملکردی تأثیر می‌گذارند [۱۶]. مهارکننده‌های کولین‌استراز به سه دسته تقسیم می‌شوند:

الف- آمین‌های کواترنری و ترشیریاری برگشت‌پذیر مانند تاکرین دنپزیل و گالانتامین

ب- کاربامات‌ها که مهارکنندهٔ برگشت‌ناپذیر کازبند مانند فیزوستیگمین آهسته رهش و ریواستیگمین
ج- مهارکننده‌های ارگانوفسفرهٔ برگشت‌ناپذیر مانند متروفونات [۱۷]

تاکرین اولین داروی پذیرفته شده برای درمان نشانه‌های AD در ایالات متحده بود.

تاکرین یک مهارکننده با پایهٔ شیمیایی اکریدین است که AChE و بوتیل‌کولین‌استراز (BuChE) هر دو را مهار می‌کند. به خاطر نیمه‌عمر کوتاه حذف، تاکرین روزی ۴ بار مصرف می‌شود. گفته می‌شود که تاکرین باید تا ۶ ماه مصرف شود تا مؤثر باشد و البته تا ۱۲ ماه هم پیشنهاد شده است.

تاکرین با آنزیم سیتوکروم ۴۵۰ متابلیزه شده و با داروهای متابلیزه شوند با این آنزیم مانند سایمتدین و تئوفیلین تداخل دارد. اولین مهارکنندهٔ کولین‌استرازی است که به طور جدی نشانه‌های بهبودی در بیماران با آلزایمر خفیف تا متوسط با آن گزارش شد. چندین مطالعهٔ کوچک انجام شده است و بهبودی‌های ضعیفی با ارزیابی به وسیلهٔ تست‌های

بیماری آلزایمر را بهبود بخشید سه روش کولینرژیک مهم برای درمان بیماری آلزایمر به کار می‌روند: استفاده از مقلدهای استیل‌کولین، مهارکردن کولین‌استراز و آگونیست‌های مستقیم کولینرژیک [۱۵ و ۱۴].

اولین تحقیقات در مورد به کار بردن مقلدهای استیل‌کولین مانند سیتی‌کولین و فسفاتیدیل‌کولین به کاربرد مقلدهای دوپامین در پارکینسون شباهت داشت. چندین آزمون با مقلدها اثرات خوبی نداشتند و به طور غیرقابل اعتمادی عملکرد شناختی را بهبود بخشیدند. درمان با استفاده از مقلدهای استیل‌کولین مانند لسیتین یا کولین بدون داروهای دیگر مفید نبوده است. این عوامل پاسخ به آزاد شدن استیل‌کولین را افزایش می‌دهند و مهار پیش‌سیناپسی آزادسازی بعدی استیل‌کولین را که به خاطر غلظت داخل سیناپسی استیل‌کولین است به حداقل می‌رسانند. مفید بودن آگونیست‌های مستقیم نیکوتینی یا موسکارینی در افزایش شناخت در آلزایمر ثابت نشده است. آگونیست‌های کولینرژیک مشهور مانند بتانکول یا آرکولین رایج نیستند زیرا نفوذ کافی به CNS ندارند. اگر چه نیکوتین و مشتقات آن توجه و تمرکز را در بزرگسالان افزایش می‌دهند مفید بودن آنها در سندرمهای نقصان شناختی مانند آلزایمر به اندازهٔ کافی مشخص نشده است [۱۵ و ۱۴].

آگونیست‌های موسکارینی مخصوصاً نوع انتخابی آن بر روی رسپتور M₁ به عنوان ترکیبات قوی مورد توجه بیشتری قرار دارند و آزمون‌ها با این داروها نتایج رضایت‌بخش‌تری داشته‌اند [۱۵ و ۱۴].

تاکنون بهترین پیشرفت و موفقیت‌آمیزترین روش برای درمان نشانه‌های شناختی در بیماران آلزایمری به کار بردن مهارکننده‌های کولین‌استراز بوده است [۱۵ و ۱۴].

اثربخشی مختصری که ChEIs در کاهش AD دارند منعکس کنندهٔ این امر است که مجموع نرون‌های کولینرژیک پس‌سیناپسی کم شده است و



کولین‌استراز است که در غلظت بالا در مغز بیماران دچار AD یافت می‌شود. هر چند انتخابی بودن دنپزیل برای استیل کولین‌استراز و همچنین ریواستگمین برای فرم GI استیل کولین‌استراز از نظر تئوری امتیازاتی برای این داروها در درمان AD به شمار می‌رود ولی عملاً اهمیت بالینی این انتخابی بودن در درمان AD به درستی ثابت نشده است. ریواستگمین هپاتوتوکسیسته یا تغییر در سطوح آنزیم‌های کبدی ایجاد نمی‌کند و نیازی به کنترل عملکرد کبدی در درمان با این دارو وجود ندارد. این دارو در سایت عمل متابلیزه شده و محصول متابلیسم اغلب از طریق کلیه دفع می‌گردد و نیز خیلی کم با CYP450 متابلیزه می‌شود، بنابراین خطر تداخل کمتری با سایر داروها دارد [۲۲].

به نظر می‌رسد که درمان‌های آلترناتیو و به خصوص گیاهان دارویی راه جدیدی را در درمان آلزایمر گشوده‌اند. به غیر از *Gingko biloba* [۲۲]، کتاب‌های مرجع قدیمی اروپا مانند *Medicine herb* گونه‌های دیگری از گیاهان مانند *Melissa officinalis* و *Salvia officinalis* را با خاصیت بهبود حافظه مستند کرده‌اند. فعالیت‌های کولینرژیک نیز به تازگی در این گیاهان معلوم شده است [۲۳، ۲۴].

به نظر می‌رسد که عصاره جینکوبیلوبا (Egb761) خاصیت حفاظت نرونی دارد و در درمان بیماران آلزایمری تحت بررسی است. این دارو به نظر می‌رسد که یک آنتی‌اکسیدان باشد و بر التهاب هم مؤثر باشد ولی مکانیسم مواد ترکیبی فراوان موجود در Egb761 معلوم نشده است. آزمون‌های بالینی فواید مختصری را در شناخت و بهبودی‌هایی را در بیماران گیرنده دارو نشان داده‌اند با این وجود در سنجش‌های عملکرد بالینی بهبودی گزارش نشده است [۲۲].

همانگونه که قبلاً ذکر شده در طب سنتی غرب آمده است که دو گیاه *Salvia officinalis* و *Melissa officinalis* احتمالاً در تقویت حافظه مؤثر می‌باشند

شناختی در بیماران دیده شده است ولی با وجود اینکه تأثیرات از نظر کلینیکی مهم بودند، اجتماعی در گزارش محققین مربوطه به دست نیامده است [۱۸ و ۱۹].

به علت هپاتوتوکسیسته و عوارض کولینرژیک، تاکرین ممکن است توسط بیماران تحمل نشود. به خاطر ملاحظات سلامتی کاربرد تاکرین در درمان آلزایمر زیاد رایج نیست.

دنپزیل دومین داروی پذیرفته شده در ایالات متحده برای درمان AD است. این دارو یک مهارکننده انتخابی استیل کولین‌استراز است و نیمه‌عمر طولانی دارد طوری که یک بار در روز مصرف می‌شود. این انتخابی بودن یک فایده مهم دارد، یعنی به نظر می‌رسد که عوارض کولینرژیک با مهار محیطی BuChE بالاتر باشد این تئوری زیاد پذیرفته شده نیست و اگر دنپزیل مورد توجه می‌باشد به خاطر امتیازات مهم نسبت به تاکرین مانند نداشتن هپاتوتوکسیسته و نیمه عمر طولانی بوده است. به علاوه دنپزیل در آزمایش‌های پره‌کلینیکال نسبت به تاکرین برای بافت مغز اختصاصی‌تر بوده است. دنپزیل با آنزیم‌های CYP450 2D6، 3A4، متابلیزه می‌شود که با القا کننده‌های این آنزیم‌ها مانند فنی‌تویین و کاربامازپین تداخل بالقوه دارند. این دارو بهتر از تاکرین تحمل می‌شود. چون عوارض جانبی از آنچه در تاکرین دیده می‌شود، شدت کمتری دارد. دنپزیل مهمترین مهارکننده کولین‌استراز در کاربرد بالینی عمومی در درمان AD است. دنپزیل خط اول درمان در نقصان شناختی است. اطلاعات محدودی در مورد طول دوره درمان با دنپزیل وجود دارد [۲۰، ۲۱].

ریواستگمین مانند تاکرین BuChE را نیز در روزهای استاندارد مهار می‌کند و مانند دنپزیل برای بافت مغز مخصوصاً کورتکس و هیپوکامپوس در آزمون‌های پره‌کلینیکال بسیار انتخابی است. ریواستگمین مهارکننده نسبتاً انتخابی فرم GI آنزیم

شدند که در گروه ۱، چهار مورد ریزش و در گروه ۲ (دارونما) ۵ مورد ریزش وجود داشت که به علت عدم همکاری اقوام بیماران در آوردن بیماران برای ویزیت بعدی بود. در کل ۳۰ مورد مطالعه را به پایان رسانده که ۱۵ نفر در هر گروه بودند که هر گروه را ۱۰ مرد و ۵ زن تشکیل می‌دادند (جدول شماره ۲). بیماران به صورت تصادفی بعد از تشخیص آلزایمر خفیف تا متوسط و دارا بودن شرایط کارآزمایی و عدم وجود شرایط حذف به دو گروه: ۱- عصاره مریم‌گلی و ۲- دارونما تقسیم شدند. درمانگر و بیماران تا آخر مطالعه از نوع دارو بی‌خبر بودند. در این کارآزمایی بالینی دوسوبی‌خبر، بیماران پس از انجام CDR, ADAS-cog در هفته صفر و هفته‌های ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۴ و ۱۶ مورد ارزیابی با دو Rating Scale فوق‌تر قرار می‌گرفتند. علاوه بر این، لیست عوارض دارویی احتمالی، در هر ویزیت مورد ارزیابی در دو گروه قرار می‌گرفت (جدول شماره ۳).

دوز دارویی: هر دو گروه ۲۰ قطره ۳ بار در روز دریافت می‌کردند که هم دارو و هم دارونما با شکل یکسان در اختیار بیماران قرار می‌گرفتند.

نحوه عصاره‌گیری: عصاره مریم‌گلی از گیاه کشت شده در زمین هلجرد کرج پژوهشکده تهیه و قبل از عصاره‌گیری *Salvia officinalis* به تأیید گیاه‌شناس پژوهشکده رسید. نحوه عصاره‌گیری با دستگاه پرکولاتور به نحو ذیل بود:

الف: حلال استفاده شده	اتانل ۶۰ درجه
ب: میزان گیاه خشک	۱ کیلوگرم
ح: میزان عصاره	۱ لیتر
د: نسبت حلال به گیاه خشک	۴ به ۱

[۲۳، ۲۴]. اخیراً یک مقاله Pre-clinical نشان داده است که این دو گیاه بر روی رسپتورهای استیل‌کولین موثر می‌باشند [۲۵] و همچنین گروه در ماه‌های گذشته نشان داده که این دو گیاه باعث تقویت عوامل شناختی در افراد سالم می‌شوند [۲۶]. لذا با عنایت به این امر که درمان کاملاً موفقی برای AD وجود ندارد و درمان‌های رایج نیز بسیار گران می‌باشند مطالعه حاضر یعنی کارآزمایی بالینی دوسوبی‌خبر عصاره مریم‌گلی در مقایسه با دارونما انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

شرکت کنندگان در این کارآزمایی بالینی بیماران مبتلا به آلزایمر بودن که سن بین ۶۵ تا ۸۰ سال داشتند. میانگین سن در گروه ۱ $70/33 \pm 2/52$ و در گروه ۲ $71/2 \pm 2/30$ و در کل $70/76 \pm 2/41$ بود. (جدول شماره ۱).

بیماران در شروع مطالعه تشخیص قطعی دمانس نوع آلزایمر با شدت خفیف تا متوسط داشتند که براساس معیارهای NINCDS/ADRDA, DSM-III R [۲۷، ۲۸] بود. تشخیص آلزایمر خفیف تا متوسط براساس نمره مساوی و یا بالاتر از ۱۲ با معیار ADAS-cog در شروع مطالعه و یا نمره ۲ با معیار Clinical Dementia Rating (CDR) انجام گرفت [۲۹، ۳۰] بیماران از مطالعه خارج می‌شدند، اگر تشخیص روانپزشکی ونورولوژی غیرآلزایمر داشته، بیماری‌های شدید غیر روانپزشکی و نورولوژی و یا همچنین مصرف الکل و یا سابقه حساسیت به ChEI داشتند. بیماران اگر دارای بیماری همزمان قلبی عروقی بودند و احتمال می‌رفت که نتوانند با آن شرایط، مطالعه را تمام کنند از مطالعه خارج می‌شدند. داروهای با اثر کولینرژیک و یا آنتی‌کولینرژیک در طول مطالعه به بیماران داده نمی‌شد در این مطالعه ۳۹ بیمار سرپایی وارد مطالعه



تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای هر مقیاس یک آزمون آنالیز واریانس دو طرفه مکرر برای زمان، دارو و تداخل دارو و زمان انجام گرفت. همچنین در هر گروه یک آنالیز واریانس یک طرفه مکرر با یک Post hoc Tuckey test انجام گرفت. برای مقایسه دو گروه در شروع مطالعه و پایان آن Un- Paired Student T test استفاده شد و برای مقایسه اطلاعات دموگرافیک و عوارض دارویی Fisher's Exact test استفاده شد.

نتایج

هر دو گروه از نظر سن و جنس همگون بودند لذا هرگونه تغییرات ناشی از تأثیر دو پروتکل می‌باشد (جدول شماره ۱).

الف- CDR

دو گروه در هفته صفر اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند ($P=0/45$) آنالیز واریانس دوطرفه و مکرر در طول ۱۶ هفته نشان داد که تداخل زمان و دارو

معنی‌دار بوده و رفتار دو پروتکل در طی زمان تغییر

پیدا کرده است. ($d.f.=8, F=31/62, P<0/0001$)

همچنین دو پروتکل از نظر آماری با هم اختلاف

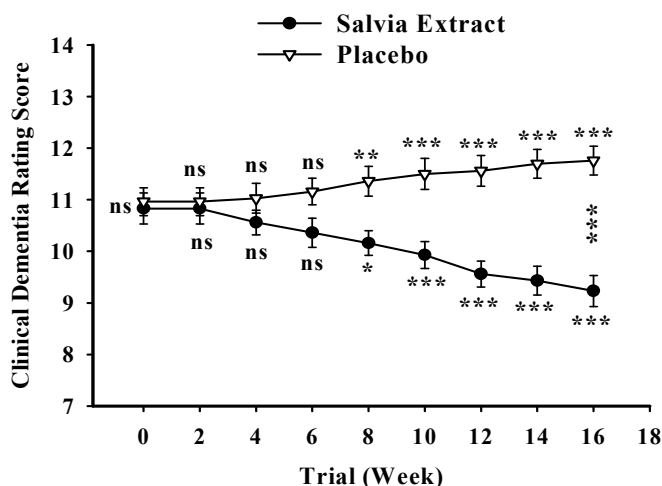
معنی‌داری داشته‌اند. ($d.f.=1, F=10/84, P<0/003$)

آنالیز واریانس مکرر یک‌طرفه در گروه Salvia نشان داده که این پروتکل در طول زمان مطالعه به صورت آماری موثر بوده (در جهت کاهش شدت علایم) ($P<0/0001$) و Post hoc Tuckey test نشان داده که از هفته هشتم این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بوده است.

در گروه دارونما آنالیز واریانس یک طرفه نشان داده که این پروتکل در طول مطالعه به صورت معنی‌داری تأثیر بر شدت علائم گذاشته (افزایش) ($P<0/0001$) و این افزایش از هفته ۸ از نظر آماری معنی‌دار بوده است. بررسی شدت علایم دو گروه در هفته ۱۶ نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌دار بین دو گروه وجود دارد ($P<0/0001$) (شکل شماره ۱).

جدول شماره ۱- اطلاعات دموگرافیک افراد تمت مطالعه

P	دارونما	عصاره Salvia	سن (Mean ± SD)
0/33	71/2 ± 30/2	70/33 ± 2/25	
1	زن: 5، مرد: 10	زن: 5، مرد: 10	جنس



شکل شماره ۱- میانگین انحراف فضای معیار دو پروتکل بر اساس CDR (ns = معنی‌دار نبود)

معنی‌دار بوده است در گروه دارونما آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که این پروتکل در طول مطالعه به صورت معنی‌دار تأثیر در شدت علائم گذاشته (افزایش) ($P=0/0001$) و این افزایش از هفته ۴ از نظر آماری معنی‌دار بوده است.

بررسی شدت علائم دو گروه در هفته ۱۶ نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌دار بین دو گروه وجود دارد ($P=0/0001$) (شکل شماره ۲).

ج- ریزش بیماران در دو گروه (dropout)

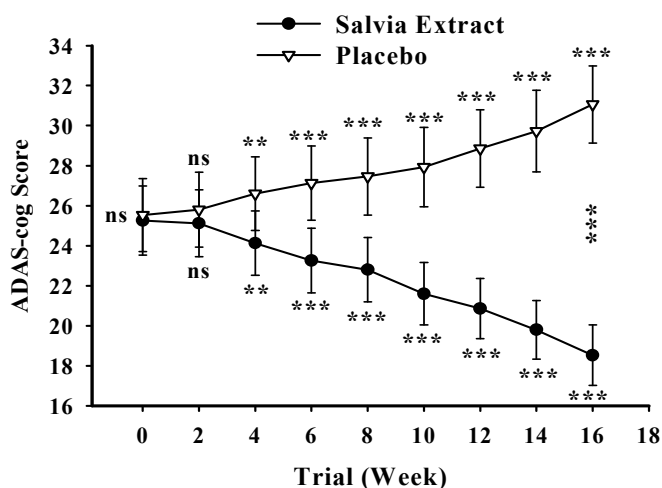
در گروه اول ۴ مورد و در گروه دوم ۵ مورد در ریزش به علت عدم همکاری اقوام بیماران وجود داشت که از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول شماره ۲).

ب- ADAS-cog

دو گروه در هفته صفر اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند ($P=0/91$). آنالیز واریانس دو طرفه نشان داد که تداخل زمان و دارو در طول ۱۶ هفته در دو گروه معنی‌دار بوده و به عبارت دیگر رفتار دو پروتکل در طی زمان تغییر پیدا کرده است ($F=4/73, P=0/004$, Green house-Geisser: d.f.=2/71).

همچنین دو پروتکل از نظر آماری با هم اختلاف معنی‌داری داشته‌اند ($d.f.=1, F=4/77, P=0/037$).

آنالیز واریانس مکرر یک طرفه دو گروه Salvia نشان داد که این پروتکل در طول زمان مطالعه به صورت آماری موثر بوده (در جهت کاهش شدت علائم) ($P=0/0001$) و Post hoc Tuckey test نشان داد که از هفته چهارم این کاهش از نظر آماری



شکل شماره ۲- میانگین انحراف فضای معیار دو پروتکل بر اساس ADAS-cog (ns = معنی‌دار نبود)

جدول شماره ۲- توزیع بیماران براساس تکمیل مطالعه یا ریزش از مطالعه

GROUP * DROPOUT Crosstabulation				
جمع	ریزش از مطالعه	تکمیل مطالعه	عصاره Salvia	گروه
۱۹	۴	۱۵	عصاره Salvia	گروه
۲۰	۵	۱۵	دارونما	گروه
۳۶	۶	۳۰		جمع

جدول شماره ۳- عوارض جانبی مشاهده شده در طی مطالعه

P	دارونما	عصاره Salvia	عوارض جانبی
۰/۳۰	۱	۳	استفراغ
۱	۱	۱	گیجی
۰/۱۹	۰	۲	خس خس
۰/۱	۶	۱	آزیتاسیون
۰/۱۹	۰	۲	درد شکم
۰/۴۴	۰	۱	تهوع

د- عوارض جانبی

دارونما با استفاده از عصاره مریم‌گلی در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط انجام گرفت. از آنجا که امروزه پیشگیری آلزایمر اهمیت بیشتری پیدا کرده است تا درمان آن (که حقیقتاً کار مهمی در موارد شدید نمی‌توان انجام داد) استفاده از یک فرآورده گیاهی بی‌خطر اهمیت زیادی خواهد داشت.

در این مطالعه نشان داده شده است که عصاره مریم‌گلی به طور چشمگیری در کاهش شدت علائم آلزایمر با دو مقیاس CDR و ADAS-cog موثر بوده و در طول چهار ماه به طور موثری نه تنها روند پیشرفت شدت علائم را جلوگیری کرده است، بلکه در این مدت باعث کاهش شدت علائم شده است، مقایسه عوارض دارویی ایجاد شده در دو گروه نشان می‌دهد که عوارض دارویی در دو گروه اختلاف معنی‌داری با هم ندارند و با توجه به اینکه دو گروه در شروع مطالعه از نظر سن، جنس و شدت بیماری با هم همسان بودند تأثیرات ایجاد شده در روند مطالعه ناشی از دو پروتکل متفاوت بوده است. در پایان باید اشاره شود که لازم است در مطالعات بعدی روند این تأثیرات را در مدت زمان حداقل یکسال، همچنین در بیماران مبتلا به دمانس نوع غیرآلزایمر و با شدت شدید مورد بررسی قرار داد.

تشکر و قدردانی

از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و

جهاددانشگاهی جهت تأمین اعتبار این طرح تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

۶ عارضه جانبی مشاهده شده در طول مطالعه در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت که از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول شماره ۳).

بمب

آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل (دمانس) است و با پیر شدن جمعیت ایران تعداد بیشتری را در آینده مبتلا خواهد کرد. امروزه روشن شده است که آلزایمر قابل تشخیص است و هم تا حدی قابل درمان اما تا به حال گروه‌های دارویی که برای این کار استفاده شده توفیق چندانی نداشته‌اند. علاوه بر این بار اقتصادی که کنترل و درمان آلزایمر بر جامعه تحمیل می‌کند مبهوت کننده می‌باشد. به طوری که برای استفاده از داروهای جدید یک بیمار باید حدوداً ماهیانه ۱/۰۰۰/۰۰۰ ریال هزینه نماید. علاوه بر این آسیب‌های عاطفی که بر خانواده بیمار وارد می‌شود، غیر قابل تصور می‌باشد. لذا روش‌های جدید درمان دارویی دارای ویژگی و اهمیت خاص می‌باشند. گیاهان دارویی معمولاً در مواردی که طب‌نویین توفیق زیادی نداشته است به عنوان یک درمان جایگزین در نظر گرفته می‌شوند. در زمینه درمان آلزایمر پس از دو مقاله مروری و یک مطالعه Pre-clinical و اخیراً یک مطالعه بالینی که نشان دادند مریم‌گلی مانند داورهای رایج در درمان آلزایمر بر روی رسپتورهای استیل‌کولین تأثیر می‌گذارد و همچنین باعث افزایش توانایی‌های شناخت در افراد سالم می‌شوند [۲۳-۲۶]. لذا این کارآزمایی بالینی برای اولین بار به صورت دوسویی‌خبر و در مقایسه با

منابع

1. Katzman R. The prevalence and malignancy of Alzheimer's disease. A major killer. *Arch. Neurol.* 1976; 33: 217-8.
2. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher

- than previously reported. *JAMA* 1989; 262: 2551-6.
3. Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurol.* 1997; 48 (suppl 6): S2-S9.
 4. Bullock R. Drug treatment in dementia. *Current Opinion in Psychiat.* 2001; 14: 349-53.
 5. Bullock R. New drugs for Alzheimer's disease and other dementias. *Br. J. Psychiat.* 2002; 180: 135-9.
 6. Lue LF, Kuo YM, Roher AE. Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic changes in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 1999; 155: 853-62.
 7. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 34: 1670-9.
 8. Bush AI. Therapeutic targets in the biology of Alzheimer's disease. *Current Opinion in Psychiat.* 2001; 14: 341-8.
 9. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1999; 54: 137-47.
 10. Wright CI, Geula C, Mesulam MM. Neurological cholinesterase in the normal brain and in Alzheimer's disease: Relation to plaques, tangles, and patterns of selective vulnerability. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 373-84.
 11. Masaki KH, Losonczy MA, Izmirian G. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 54: 1265-72.
 12. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of selegiline, alpha tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 336: 1216-22.
 13. Kawas C, Resnick S, Morrison A. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517-21.
 14. Lucca U. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 1999; 11: 207-24.
 15. Anthony JC, Breitner JC, Zandi PP. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists: The Cache Study. *Neurol.* 2000; 54: 2066-71.
 16. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1457-9.
 17. Livingston G, Katona C. How useful are cholinesterase inhibitor in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. *Int. J. Geriatric Psychiat.* 2000; 15: 203-7.
 18. Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2000; 14: S3-S11
 19. Nordberg A, Svensson AL. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: A comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf.* 1998; 19: 465-80.
 20. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 1994; 271: 985-91.
 21. Madden S, Apaldin V, Park Bk. Clinical pharmacokinetic of tacrine. *Clin. Pharmacokint.* 1995; 28: 449-57.
 22. Rogers S, Doody R, Mohs R. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer's disease: a 15-week, double-blind, placebo controlled study. The Donepezil Study Group. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1021-31.
 23. Rogers SL, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicenter open-label

- extension study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998; 8: 65-7.
24. Le Bars PL, Katz MM, Berman N. Randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 278: 1327-32.
25. Perry EK, Pikerling AT, Wang WW, Houghton PJ, Perry NS. Medicinal plants and Alzheimer's disease: integrating ethnobotanical and contemporary scientific evidence. *J. Altern. Complement. Med.* 1998; 4: 419-28.
26. Perry EK, Pikerling AT, Wang WW, Houghton PJ, Perry NS. Medicinal plants and Alzheimer's disease. from etnobotany to phytotherapy. *J. Pharm. Pharmacol.* 1999; 51: 527-34.
27. Wake G, Court J, Pickering A, Lewis R, Wilkins R, Perry E. CNS acetylcholine activity in European medicinal plants traditionally used to improved failing memory. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 69: 105-14.
28. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NTJ, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002; 72: 953-64.
29. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 1994; 4th ed., APA, Washington, D.C.
30. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of AD: Report of NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on AD. *Neurol.* 1984; 34: 939-44.
31. Schneiders LS. An overview of rating scales used in dementia. *Alzheimer Insights* 1996; 2: 1-7.
32. Mohs RC, Cochen L. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacol. Bull.* 1988; 24: 627-8.