

زعفران گیاهی به قدمت تاریخ ایران و اثرات سایکوتروپیک

شاهین آخوندزاده

استاد، گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه

علوم پزشکی تهران

* آدرس مکاتبه: تهران، مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه، کارگر جنوبی

تلفن و نمابر: ۵۵۴۱۲۲۲ (۰۲۱)

پست الکترونیک: s.akhond@neda.net

تاریخ تصویب: ۹۴/۶/۲۹

تاریخ دریافت: ۹۴/۴/۱

چکیده

برای بسیاری از اختلالات روانپزشکی و نورولوژیک مانند افسردگی و دمانس درمان‌های ایده‌آل شیمیایی وجود ندارد. به عبارتی درصدی از بیماران پاسخ مناسب به این داروها نمی‌دهند و علاوه بر این بسیاری از این داروهای شیمیایی عوارض جانبی دارند و در بعضی از موارد ایجاد مشکلاتی برای بیمار می‌کند. این به این معنا نیست که درمان‌های جایگزین درمان‌های ردیف اول می‌باشند بلکه منظور این است که در گروهی از بیماران که پاسخ مناسب به داروهای شیمیایی ندارند یا عوارض جانبی آنها را نمی‌توانند تحمل کنند می‌توان با اصول پزشکی مبتنی بر شواهد به عنوان درمان جایگزین استفاده شوند. زعفران گیاهی ایرانی است با قدمت تاریخ ایران که اخیراً فرآورده‌های تجاری از آن به عنوان یک داروی سایکوتروپیک درست شده است. در این مقاله مروری بر خواص سایکوتروپیک زعفران می‌پردازیم.

گل‌واژگان: زعفران، افسردگی، دمانس، آلزایمر



مقدمه

زعفران یکی از ارزشمندترین رستنی‌های ایران است که با رنگ و رایحه‌ای دل‌انگیز و مزه‌ای دلپذیر جهانیان را مجذوب خود می‌کند و با خواص فرح‌زایی، لطافت و زیبایی بخشی به پوست و چهره و دیگر خصوصیات جادویی خود، می‌رود که دل‌های اقوام و ملل مختلف دنیای کنونی را به تسخیر درآورد. درباره منشأ زعفران با نام علمی *Crocus sativus* نظریه‌های مختلفی ابراز شده است، که برخی از آنها ریشه‌های افسانه‌ای دارد [۱].

مثلاً بعضی مبدأ زعفران را هند متذکر شده‌اند که صرف نظر از پیشینه انتقال فرهنگ کاشت و مصرف زعفران به کشمیر، اساس آن مبتنی بر داستان هبوط حضرت آدم در سرزمین هند است. مطابق این گونه روایات، کلیه اسپرغم‌ها، یعنی همه رستنی‌ها و میوه‌های خوشبو از جمله «زعفران» ارمغان بهشتی آدم بوده که در هند فرود آمده است [۱، ۲].

برخی شواهد و مستندات تاریخی موجود در دلالت بر آن دارد که رویشگاه اولیه زعفران در ایران زمین بوده و از دامنه‌های زاگرس به ویژه نواحی الوند منشأ گرفته است. گونه وحشی زعفران با نام گویشی «جو قاسم» که در منابع لغت فارسی به نام «کرکمیسه» یاد شده است، شباهت‌هایی تام و تمام با گیاه زعفران معمولی دارد.

قدیمی‌ترین اسنادی که درباره‌ی مصرف زعفران به دست ما رسیده، از دور شاهان پارس یعنی هخامنشیان می‌باشد. این اقبال خوش را داشته‌ایم که هخامنشیان فهرست بلند بالایی از انواع مواد مصرفی در آشپزخانه دربار (به تفکیک نوع و مقدار مصرف) را بر روی ستونی مفرغی حک کرده‌اند.

این کتیبه در جلو اقامتگاه شاه پارسیان نصب بوده است. بولی ین (نویسنده‌ی نظامی یونانی در قرن دوم میلاد) در رساله خود، مواد مندرج در این ستون و مقادیر آنها را ثبت کرده، که از جمله مقدار زعفران مصرفی دربار، روزانه ۲ مین (منه یا مینا) = ۴۹۸ گرم) در حدود یک کیلوگرم بوده است [۱، ۲].

در این فهرست مواد فراوان دیگری از جمله، عسل، شیره انگور، عصاره‌ی سیب، چند رقم آرد بسیار نرم گندم و جو مرغوب، روغن‌های بادام و پسته و کنجد و نیز چربی حیوانی،

زیره. سیاه‌دانه، تخم جعفری، دانه کرتم (که مترجمان قبلی آن را هل احتمال داده‌اند اما به گمان نگارنده باید قرطم عربی نام خود را از آن گرفته که به معنی کاجیره یا کاشفه و گلرنگ می‌باشد) مندرج است [۱، ۲].

پولیارخوس درباره انواع شیرین‌های پارس‌ها سخن گفته است. از جمله این خوراکی‌ها، که بر سر سفره داریوش حاضر بود، تافتون‌ها و گرده‌های نان لطیف زعفران زده و کلوچه‌های شیرین گزارش شده است که از آرد گندم بسیار اعلا‌ی مصری و یونانی و جو با شیر و زعفران می‌ساختند.

همچنین هخامنشیان در روغن‌های آرایشی از زعفران استفاده می‌کردند. ما نمی‌دانیم که مادها زعفران خوراکی و گونه وحشی گیاه را چه نامی داده‌اند. اما اطمینان می‌توان داشت که مردمان مستقر در نواحی زاگرس و بخصوص مادها برای زعفران نام مشخصی داشته‌اند [۱، ۲].

این نام از نظر گویشی دارای تلفظی شبیه واژه کرکم یا کرکم مندرج در منابع پهلوی، یا واژه کرکم پارسی به معنی زعفران بوده است.

لازم به ذکر است در قدیم از زعفران به عنوان رنگی طبیعی و پایدار استفاده می‌شده و در هنرهای اصیل ایرانی همچون تذهیب، تحریر، تزئین نسخ خطی، ترسیع، تشعیر و قالی بافی کاربرد فراوانی داشته است.

در کتب خطی و در خوشنویسی‌های مختلف اساتید بزرگ از زعفران به عنوان یک مرکب ارزشمند و بادوام استفاده می‌کردند [۱، ۲].

علاوه بر این در نوشتن ادعیه مورد اعتقاد مردم بر پارچه و پوست‌های مختلف به کار رفته است. در عصر حاضر نیز از زعفران در نقاشی و مجسمه‌سازی و ... استفاده می‌شود.

خواص درمانی و کاربردها

اثرات درمانی

۱- کروسین و دی متیل کرسستین دارای اثرات ساتیوتوکسیک قوی بر روی سلول‌های سرطانی انسان، سارکوما (sarcoma) لوسمی (lukemia) در محیط *in vitro* می‌باشند که این عمل را از طریق مختل کردن فعالیت پروتئینی DNA- که مرحله



دارای اثر مُسکن بر روی اعصاب سطحی بدن می‌باشد. زعفران اثر مُسکن سرفه در برد نشیت‌های مزمن دارد و آن نیز به علت اثر بی‌حس‌کننده‌ی آن بر روی انتهای اعصاب حباب‌های ریون است. از زعفران می‌توان جهت رفع بی‌خوابی‌ها با منشأ تحریکات مغزی، حملات تشنجی و درد دندان استفاده به عمل آورد [۱-۳].

تحقیقات جدید نشان می‌دهد که زعفران دارای اثرات ضدسرطان، ضد ارتريت و ضد فشار خون می‌باشد که این اثرات وابسته به ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی موجود در آن می‌باشد [۱-۴].

عصاره‌ی خام زعفران (crude extract) باعث اصلاح، اثرات مخرب اتانول بر روی حافظه و یادگیری می‌شود [۱-۶]. زعفران در درنده‌های کوچک باعث ترشح شیره‌ی گوارشی می‌شود پس در هضم غذا مورد استفاده قرار می‌گیرد، همچنین برای درمان آمنوره (amenorrhea)، انرواسلکروزیس (atherosclerosis)، بزوشیت (sore throat bronchosis)، سر درد (head ache)، تهوع (vomiting)، تب (fever) به کار می‌رود [۱۰ - ۱].

خواص ضد اضطراب سافرون

زعفران دارای خواص سدا تیبو می‌باشد و عصاره‌ی زعفران جهت درمان بی‌خوابی و اضطراب در طب سنتی مورد استفاده قرار گرفته است. در مطالعات حیوانی، درمان با زعفران اثرات مشابه ضد اضطراب را در حیوان القاء کرد [۱-۳]. در مطالعه‌ی دیگر، اثرات ضد اضطراب و خواب‌آوری عصاره‌ی زعفران در موش مورد مطالعه قرار گرفت و مشخص شد که زعفران دارای اثرات ضد اضطرابی در موش است و کل زمان خواب را افزایش می‌دهد و خواص خواب‌آوری دارد [۱-۳].

خواص ضد افسردگی

زعفران از قدیم به عنوان یک داروی ضد افسردگی و شادی‌آور مطرح بوده است. در یک مطالعه ۶ هفته‌ای دوجانبه کور در مقایسه‌ی عصاره‌ی زعفران با پلاسبو در درمان افسردگی خفیف تا متوسط، مشاهده شد که ۳۰ میلی‌گرم در

مهمی برای سنتز DNA سلول سرطانی می‌باشد، انجام می‌دهند و در نتیجه باعث افزایش طول مدت زندگی در حیوانات مبتلا به سرطان می‌شود. این اثر وابسته به دوز می‌باشد و مربوط به ترکیبات کاروتنوئید بویژه دی متیل کروستین می‌باشد [۱-۳].

۲- کروستین باعث افزایش انتشار اکسیژن تا حدود ۸۰ درصد در پلاسما‌ی خون می‌شود و در نتیجه ممکن است که از بروز اترواسکلروزیس پیشگیری و یا در درمان آن مؤثر باشد. کم بودن میزان بیماری‌های قلبی - عروقی در بخشی از اسپانیا ممکن است در اثر مصرف روزانه‌ی زعفران باشد [۱-۳].

۳- بر طبق آزمایش‌هایی که بر روی حیوانات صورت گرفته است کروستین دارای اثرات پایین‌آورندگی چربی است و باعث جلوگیری از هایپر کلسترولمی مصنوعی در خرگوش‌های تحت آزمایش شد [۱-۳].

۴- کروستین باعث افزایش انتشار اکسیژن به بافت مغزی می‌شود [۱-۳].

۵- دارای اثرات chemoprptective در برابر ترکیبات سرطانزا و سمیت ناخواسته ایجاد شده به وسیله‌ی سیکلوفسفامید می‌باشد [۱-۳].

۶- کروستین یک مهارکننده‌ی قوی و اختصاصی cAMP کبدی وابسته به پروتئین کیناز می‌باشد. همچنین این ترکیب مانع از سنتز DNA و RNA در هسته سلول‌های ایزوله شده و همچنین مانع از فعالیت RNA پلیمر از ۲ خالص‌سازی شده، می‌شود [۱-۳].

۷- این ترکیب (کروستین) مانع از آسیب شدید کبدی القاء شده توسط افلو توکسین B1 می‌شود که این عمل را از طریق افزایش گلو تائون cytosol و فعالیت GSH-S پراکسیداز انجام می‌دهد [۱-۴].

۸- عفران دارای خاصیت تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی (immunomodulator) نیز می‌باشد [۱-۵].

طب جدید

زعفران از طرفی به علت دارا بودن مواد تلخ، موجبات سهولت هضم را فراهم می‌سازد و از طرف دیگر به علت داشتن اسانس، اثر محرک بر روی اعصاب دارد. از نظر درمانی



تنظیم سایت‌های اتصال بنزودیازپین‌ها روی کمپلکس رسپتور بنزودیازپین GABA باشد [۱، ۲].

اثرات سافرون بر یادگیری و حافظه

اختلالات نورودژنراتیو CNS اغلب با اختلال حافظه و دیگر عملکردهای شناختی همراه است. این اختلال شاید ناشی از مرگ نورونی انتخابی در کورتکس و هیپوکامپ، که نواحی اصلی درگیر در امر یادگیری و حافظه هستند، باشد [۱، ۲]. مدارک تجربی وجود دارد که سافرون و اجزای آن در حافظه دخیل هستند. نشان داده شده است که تجویز آن، اختلال حافظه القاء شده توسط اتانل را در موش کاهش می‌دهد [۳-۱]. همچنین در یک مطالعه، ترکیبات سافرون با نقائص حافظه و اختلال رفتاری ناشی از اسکوپولامین در رت مقابله کرد [۳-۱]. مطالعه دیگری جهت تحقیق اثرات زعفران بر بازشناسی و حافظه فضایی (spatial) طراحی شد که نتایج آن بر اثرات افزایشده آن بر حافظه تأکید و نیز برای اولین بار نقش آن در حافظه فضایی را نشان داد [۱، ۲].

اینکه چگونه حافظه در مغز شکل می‌گیرد، هب (Hebb) در سال ۱۹۴۹ پیشنهاد کرد که حافظه با یک تغییر پلاستیکی در عملکردهای سیناپسی، بسته به فعالیت نورونی شکل می‌گیرد. ورود قوی‌تر اطلاعات ممکن است تأثیر انتقال عصبی در سیناپس‌های خاص را افزایش دهد. به علاوه بلیس (Bliss) و لومو (Lomo) در سال ۱۹۷۳ یک تجربه الکتروفیزیولوژیک را روی خرگوش‌ها انجام دادند و نشان دادند که استفاده از تحریکات با فرکانس بالا بر فیبرهای پیش سیناپسی در هیپوکامپ، یک افزایش طولانی مدت در پتانسیل‌های پس‌سیناپسی ایجاد می‌کند. این پدیده تحت عنوان long-term potentiation (LTP) نامیده شد. اگر چه LTP در نواحی مختلف مغز شامل کورتکس بینایی [۴-۶] و آمیگدال یافت شده است، باید اشاره شود که LTP، به بهترین و آسان‌ترین شکل در هیپوکامپ، که ناحیه‌ی اصلی حافظه و یادگیری است، ایجاد می‌شود [۴-۸]. جهت نشان دادن مکانیسم سلولی مسئول اثرات ترکیبات زعفران بر یادگیری و حافظه، اثرات آن بر LTP هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفت. به نظر می‌رسد که علت

روز عصاره زعفران در این مدت نتایج بهتری را در مقایسه با پلاسبو نشان داد و تفاوتی از نظر عوارض جانبی در دو گروه مشاهده نشد [۱]. در مطالعه‌ی دیگر اثرات ضد افسردگی فلوکستین با دوز ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز با عصاره‌ی زعفران ۱۵ میلی‌گرم دو بار در روز برای ۸ هفته در مبتلایان به افسردگی خفیف تا متوسط با هم مقایسه شدند که بهبود بالینی در هر دو گروه مشابه بود، ضمن آنکه عوارض جانبی نیز تفاوتی در دو گروه نداشت. این مطالعات از خواص ضد افسردگی زعفران حمایت می‌کند [۱۴-۱۱].

درمان سندرم پیش از قاعدگی

آقاحسینی و همکاران در سال ۲۰۰۸ میلادی نشان دادند که فراورده‌ای از زعفران با دوز ۱۵ میلی‌گرم عصاره هیدروالکلی خشک شده دوبار در روز اثرات معنی‌داری در کاهش علائم این سندرم در خانم‌های در سن ۲۰ تا ۴۵ سال داشته است [۱۵].

خواص ضد تشنج سافرون

زعفران در طب سنتی به عنوان یک عامل ضد تشنج مورد استفاده قرار می‌گرفته است. عصاره‌ی آبی و الکلی زعفران بر روی موش سوری مورد آزمایش قرار گرفت و اثرات ضد تشنجی آن به دو طریق سنجدیده شد. در روش اول با استفاده از ماده‌ی (PTZ) Pentylene tetrazole، عصاره‌ی زعفران باعث تأخیر در شروع حملات تونیک شد، اما بر روی شدت حملات اثری نداشت. در روش دوم از الگوی (MES) Maximal electroshock seizure استفاده شد که در آن هر دو نوع عصاره‌ی زعفران باعث کاهش دوره‌ی زمانی حمله‌ی تونیک شد [۱، ۲]. در مطالعه‌ی دیگری که انجام گرفت، عنوان شد فعالیت ضد تشنجی سافرانال روی مدل تشنجی PTz ممکن است از طریق کمپلکس رسپتور بنزودیازپین (A) GABA باشد [۱، ۲]. در مطالعه‌ی دیگری هم که اخیراً بر روی مدل حیوانی تشنجات اِسانس ژنرالیزه انجام گرفته، یک خاصیت حفاظتی علیه تشنجات اِسانس در سافرانال مشاهده شده است که اثر آن ممکن است ناشی از



در مقایسه با دارونما بهبود معنی‌داری در نمره‌بندی‌های شناختی نشان دادند. در این حال هیچ تفاوت معنی‌داری در بروز عوارض جانبی بین دو گروه مشاهده نشد. در مطالعه‌ی دیگر زعفران و دونیزیل به صورت مجزا در ۵۴ بیمار فرم خفیف تا متوسط آلزایمر استفاده شد و نتیجه شناختی بین دو گروه در طی ۲۲ هفته مطالعه مقایسه شدند. زعفران کارآمدی معادل دونیزیل و در عین حال با عوارض جانبی کمتری نشان داد. در مطالعه‌ای دیگر، فرخ‌نیا و همکاران اثرات مشابه با ممانتین زعفران را در آلزایمر با شدت زیاد در یک مطالعه طولانی مدن نشان دادند [۱۸].

اختلال حافظه ناشی از اتانل، مهار اتانل در القای LTP هیپوکامپ است [۱۰-۴]. همان طور که پیش از این نیز اشاره شد، اجزای زعفران، اختلال حافظه ناشی از اتانل را کاهش می‌دهد که به نظر می‌رسد، با القای LTP هیپوکامپ باشد. در مطالعه‌ی دیگری، سافرون، همچنین در پیشگیری از مهار LTP در قشر دندانه‌ای، القاء شده توسط استالدئید نیز مؤثر بوده است [۱۰-۴].

از نظر بالینی، آخوندزاده و همکاران پیش از این اثر و بیخطری زعفران را در بهبود علائم خفیف تا متوسط آلزایمر در دو مطالعه‌ی جدا مورد بررسی قرار داده‌اند [۱۷، ۱۶]. در مطالعه‌ی بالینی اول ۱۶ هفته‌ای، بیماران مورد درمان با زعفران

منابع

1. Akhondzadeh S. Herbal medicine in the treatment of psychiatric and neurological Disorders. In: L'Abate L. Low Cost Approaches to Promote Physical and Mental Health: Theory Research and Practice. New York. 2007, pp: 119 - 38.
2. Akhondzadeh S and Abbasi SH. Herbal medicine in the treatment of Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers. Dis. Other Demen.* 2006; 21 (2): 113 - 8.
3. Modabbernia A and Akhondzadeh S. Saffron, passionflower, valerian and sage for mental health. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2013; 36 (1): 85 - 91.
4. Akhondzadeh S. Hippocampal synaptic plasticity and cognition. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1999; 24 (4): 241 - 8.
5. Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M, Modabbernia MJ and Akhondzadeh S. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacol.* 2012; 37 (9): 2093 - 2100.
6. Salehi B, Imani R, Mohammadi MR, Fallah J, Mohammadi M, Ghanizadeh A, Tasviechi AA, Vossoughi A, Rezazadeh SA and Akhondzadeh S. Ginkgo biloba for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a double blind, randomized controlled trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010; 34 (1): 76 - 80.
7. Akhondzadeh S, Fallah J, Mohammadi MR, Imani R, Mohammadi M, Salehi B, Ghanizadeh A, Raznahan M, Mohebbi-Rasa S, Rezazadeh SA and Forghani S. Double-blind placebo-controlled trial of pentoxifylline added to risperidone: effects on aberrant behavior in children with autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; 34 (1): 32 - 6.
8. Akhondzadeh S, Ahmadi-Abhari SA, Assadi SM, Shabestari OL, Kashani AR and Farzanehgan ZM. Double-blind randomized controlled trial of baclofen vs. clonidine in the treatment of opiates withdrawal. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2000; 25 (5): 347 - 53.
9. Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR, Naderi M, Ghebleh F, Ahmadi-Abhari SA, Sadeghi M, Tabrizi M and Akhondzadeh S. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on



the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J. Affect. Disord.* 2011; 129 (1-3): 327 - 31.

10. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA and Akhondzadeh S. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; 34 (7): 1269 - 72.

11. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi AH and Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC. Comp. Alt. Med.* 2004; 4: 12.

12. Akhondzadeh S, Tamacebi-pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah Pour H, Jamshidi AH and Khani M. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized and placebo controlled trial. *Phytother. Res.* 2005; 19: 25 - 9.

13. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, Jamshidi AH, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 439 - 42.

14. Moshiri E, Basti AA, Noorbala AA, Jamshidi AH, Hesameddin Abbasi S and Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial.

Phytomedicine 2006; 13 (9-10): 607 - 11.

15. Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, Ghoreishi A, Rahmanpour H, Zarrinara AR and Akhondzadeh S. *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG.* 2008; 115 (4): 515 - 9.

16. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, Hejazi SSH, Yousefi MH, Alimardani R, Jamshidi A, Zare F and Moradi A. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2010; 35: 581 - 8.

17. Akhondzadeh S, Shafiee Sabet M, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, Hejazi SSH, Yousefi MH, Alimardani R, Jamshidi A, Rezazadeh SA, Yousefi A, Zare F, Moradi A and Vossoughi A. A 22-week, multicenter, randomized, double blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 207: 637 - 43.

18. Farokhnia M, Shafiee Sabet M, Iranpour N, Gougol A, Yekehtaz H, Alimardani R, Farsad F, Kamalipour M, Akhondzadeh S. Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a double-blind randomized clinical trial. *Hum. Psychopharmacol.* 2014; 29 (4): 351 - 9.

