

# بررسی اثر عصاره تام گیاه سنبل الطیب

## به عنوان درمان افزودنی در بیماران مبتلا به تشنج سمپتوماتیک مقاوم به درمان

دکتر سیامک کارخیران<sup>\*</sup>، دکتر عباس کبریالی زاده<sup>\*\*</sup>، دکتر حسین پاکدامن<sup>\*\*\*</sup>، دکتر کامبیز سلطانی نژاد<sup>\*\*\*\*</sup>

### خلاصه

سابقه و هدف: صرع مقاوم به درمان از دیرباز به عنوان یک معضل درمانی برای پزشکان و بیماران مطرح بوده است. عصاره گیاه سنبل الطیب در طب سنتی ایران به عنوان درمان ضد اضطراب، بیخوابی و همچنین ضد تشنج مورد استفاده قرار گرفته است. تاکنون بررسی بالینی دقیق بر روی اثر ضد تشنجی عصاره گیاه فوق انجام نگرفته است.

مواد و روشها: این مطالعه بر روی ۱۳ بیمار مبتلا به صرع مقاوم به درمان جنرالیزه انجام گرفت. عصاره تام گیاه سنبل الطیب بصورت درمان افزودنی<sup>۱</sup> جهت بیماران فوق تجویز شد. بررسی بصورت Open Label و در سه فاز پایه، افزایش دوز تا حد مورد نظر و فاز نگهدارنده انجام شد.

یافته ها: ۱۱ بیمار تحقیق را به پایان رساندند که از این تعداد ۸ بیمار (۷۲/۷۲٪) تعداد حملات بشکل معنی داری کاهش یافت ( $p < ۰/۰۵$ ). در این تعداد از بیماران حداقل ۲۵٪ کاهش در تعداد حملات تشنج دیده شد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج فوق به نظر می رسد که عصاره تام گیاه سنبل الطیب می تواند در کاهش تعداد حملات تشنج در بیماران مبتلا به صرع مقاوم به درمان اثر قابل قبولی داشته باشد. مطالعات تکمیلی بیشتر جهت بررسی اثر گیاه فوق توصیه می شود.

واژه های کلیدی: سنبل الطیب، صرع مقاوم به درمان، والرینیک اسید

<sup>\*</sup> دستیار بیماریهای داخلی مغز و اعصاب - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>\*\*</sup> دانشیار گروه سم شناسی و داروشناسی - دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات علوم دارویی

<sup>\*\*\*</sup> استاد بیماریهای داخلی مغز و اعصاب - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>\*\*\*\*</sup> متخصص سم شناسی - بخش سم شناسی - سازمان پزشکی قانونی کشور

صرعهای مقاوم به درمان به عنوان یک معضل بزرگ درمانی برای جامعه پزشکی، بیمار و خانواده وی همواره مورد توجه بوده است. کنترل و درمان تشنجهای مقاوم به دلایل مختلف همواره مورد بحث و توجه بوده است.

اولین نکته اینکه تکرار حملات تشنج خصوصا<sup>۱</sup> در انواع کنوالسیون<sup>۱</sup> می تواند با ضایعات فیزیکی شدید در بیمار همراه<sup>(۱)</sup> و صدمات شدید روانی را نیز برای خانواده وی به همراه بیاورد.

از سوی دیگر با توجه به خاصیت مقاوم بودن این نوع تشنجهای اغلب بیماران تحت درمان چند دارویی قرار داشته و به همین جهت هزینه مستقیم دارو بر خانواده و جامعه<sup>(۲)</sup> بسیار بالا بوده و شانس تداخل دارویی و اثرات سمی سیستمیک این داروها را نیز افزایش می دهد.

همچنین مراجعه مکرر به بیمارستانها و مراکز درمانی در زمینه تکرار حملات تشنج بر میزان هزینه های مستقیم و غیر مستقیم وارد بر جامعه می افزاید<sup>(۲)</sup>

از همین رو یافتن دارویی با منشاء طبیعی و خواص ضد تشنجی مناسب که بتواند به راحتی و با هزینه کم در دسترس بیماران قرار گرفته و اثربخشی مطلوبی نیز داشته باشد، همواره مورد توجه بوده و نیاز آن احساس می شده است.

در این تحقیق اثرات افزودنی عصاره تام گیاه سنبل الطیب بر روی بیماران مبتلا به صرع جنرالیزه مقاوم به درمان بررسی شد. گیاه سنبل الطیب با نام علمی *Valeriana officinalis* از خانواده *Valerianacea* به عنوان یک گیاه طبی از دیرباز جهت درمان پاره ای از اختلالات سیستم اعصاب مرکزی مانند بیخوابی و اضطراب توسط محققین در بسیاری از کشورها مورد استفاده قرار گرفته است<sup>(۳-۶)</sup>. از طرفی بررسی های انجام شده نشان دهنده این واقعیت است که استفاده دارویی از

## Archive of SID

گیاه مذکور توسط دانشمندان شهیر ایرانی مانند ابن سینا و ابوریحان بیرونی مورد توجه قرار گرفته است<sup>(۷ و ۸)</sup>. با توجه به پتانسیل درمانی گیاه فوق و اثرات مطلوب عصاره تام گیاه سنبل الطیب بر روی مدل های تجربی تشنج نظیر مدل chemoshock و PTZ Kindling<sup>(۹ و ۱۰)</sup> و همچنین عدم ظهور عوارض جانبی شدید در مدل های آزمایشگاهی بر آن شدیم که اثرات بالینی عصاره تام این گیاه را جهت درمان بیماران مبتلا به صرع جنرالیزه سمپتوماتیک مقاوم به درمان بررسی کنیم.

### ۲- مواد و روشها

۲-۱- بیماران: ۱۳ بیمار در محدوده سنی ۴۵-۱۵ سال که براساس تعریف طبقه بندی بین المللی صرع<sup>(۱۱)</sup> دارای صرع سمپتوماتیک جنرالیزه (غیر ایدیوپاتیک) بوده و تشنجهای آنها نیز در طبقه بندی فوق تعریف شده باشد جهت مطالعه انتخاب شدند. کلیه بیماران از نظر ذهنی ناتوان بوده و جهت انجام فعالیت های روزانه نیازمند کمک افراد خانواده بودند لازم به ذکر است که طبقه بندی شدت ناتوانی ذهنی براساس شاخص IQ انجام نگرفت. مهمترین معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: وقوع حداقل ۱۲ تشنج کنوالسیون در طی چهار هفته، ثابت بودن رژیم دارویی در طی دوره تحقیق، ثابت بودن تنظیم دستگاه تحریک عصب واگ<sup>۳</sup> در صورت وجود، مصرف حداقل دو داروی ضد تشنج با حداکثر دوز قابل تحمل به مدت حداقل یک سال، عدم وجود ضایعه موضعی مغزی در تصویر برداری، عدم وجود علائم نورولوژیک یکطرفه، طبیعی بودن عملکرد کلیه ها و کبد براساس تست های سرمی، سالم بودن اندکسهای خونی (جدول ۱) و طبیعی بودن الکتروکاردیوگرام (ECG).

<sup>۲</sup> Pentylentetrazole

<sup>۳</sup> Vagal Nerve Stimulation (VNS)

<sup>۱</sup> Convulsive

## Archive of SID

در معرض بارداری، استفاده از رژیم های کتوزیک و همچنین برنامه جراحی کاشتن الکتروود VNS یا تغییر تنظیم دستگاه در حین تحقیق.

با توجه به اینکه کلیه بیماران در این تحقیق از نظر ذهنی ناتوان بودند، فرم رضایت نامه توسط والدین آنها امضا شد. پروتکل تحقیق توسط کمیته پژوهشی قطب سم شناسی- داروشناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران به شماره ۲۳۰/۱۷۸۲ مورخ ۸۲/۴/۱۸ تصویب شد.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: اختلال در تستهای خونی، کبدی و کلیوی خارج از محدوده تعیین شده (جدول ۱)، تغییرات ECG شامل بلوک هدایتی یا تغییرات در قطعه ST و موج T، حساسیت شدید به دارو، عدم تعادل، عدم تحمل دارو، تشنج استاتوس، افزایش میزان تشنج ها بعد از شروع درمان به بیش از ۵۰٪ قبل از آن، تغییر رژیم دارویی حین تحقیق، وابستگی به مواد الکلی، مخدرها و یا داروهای محرک، شیردهی، عدم استفاده از روشهای جلوگیری از بارداری در بیماران

جدول ۱. حدود نرمال و پذیرفته شده تستهای آزمایشگاهی

محدوده قابل قبول	مقادیر طبیعی	متغیر
$\leq 20$ * mg/dl	$\leq 20$ * mg/dl	BUN
$< 1/0$ mg/dl	$< 1/5$ mg/dl	Creat
$0/1-0/3$ mg/dl	$0/1-0/3$ mg/dl	Bili (Dir)
$0-40$ U/L	$0-35$ U/L	AST
$0-40$ U/L	$0-35$ U/L	ALT
$4/0-10/0 \times 10^3 /mm^3$	$4/3-10/8 \times 10^3 /mm^3$	WBC
$\geq 1500 /mm^3$	$\geq 1500 /mm^3$	PMN
۳۵-۵۰٪	۳۵-۵۰٪	HCT
$130000-400000 /mm^3$	$130000-400000 /mm^3$	PIT

\*کلیه واحدها براساس Conventional Unit می باشد.

ALT: Alanine amino tranferase; AST: Aspartate aminotrasferase  
Bili: Bilirubin; BUN: Blood urea nitrogen. Creat: Ceartinine;  
Hct: Hematocrit; PMN: Polymorphonuclear leukocyte; Plt: Platelet

ریزومهای گیاه پس از جداسازی مواد زائد آن به روش خشک نمودن در سایه خشک و قسمتهای مورد نظر توسط آسیاب خرد شد. کنترل کیفی گیاه حاصله توسط روشهای میکروگرافی و آزمونهای اولیه شیمیایی جهت مواد اصلی تشکیل دهنده گیاه صورت گرفت. عصاره

۲-۲- فرمولاسیون و کنترل کیفی عصاره گیاه سنبل الطیب: جهت این تحقیق از گیاه سنبل الطیب با نام علمی *Valeriana Officinalis* استفاده شد. جهت این امر پس از آماده سازی گیاه و تأیید آن توسط متخصصین دارماکوتوزی، بخشهای مختلف گیاه شامل ریشه ها و

## Archive of SID

مقدار معینی از پودر عصاره گیاه را بعد از توزین در یک بالن ژوژه ۲۵۰ml ریخته و به آن ۱۵ml متانول افزوده و به مدت ۱۰ دقیقه بر روی همزن برقی به خوبی مخلوط کرده و سپس با متانول به حجم می رسانیم. ۲۰µL از محلولهای استاندارد و آزمون به دستگاه HPLC تزریق و با توجه به کروماتوگرامهای حاصله میزان والرینیک اسید براساس سطح زیر منحنی کروماتوگرامها محاسبه گردید. میزان والرینیک اسید عصاره تام در حد ۰/۲ mg/ml محاسبه شد.

۳-۲- روش انجام مطالعه بالینی: این مطالعه به روش Open label و به عنوان اولین مرحله بررسی انسانی کنترل شده داروی فوق به شکل کارآزمایی بالینی انجام شد. این مطالعه شامل یک مرحله کوتاه غربالگری بیماران، یک دوره ۱۲ هفته ای فاز پایه<sup>۳</sup>، یک دوره ۳ تا ۴ هفته ای افزایش دوز<sup>۴</sup> دارو تا دوز مورد نظر و یک مرحله نگهدارنده<sup>۵</sup> ۱۲ هفته ای بود. پس از دوره آخر دارو به صورت آهسته کاهش یافت و قطع شد. (شکل I) (۱۴-۱۳)

گیری از پودر حاصل به روش پرکولاسیون با استفاده از اتانول ۷۰° (میزان حلال برای ۱۵۰ کیلوگرم پودر گیاه حدود ۱۰۰۰ لیتر می باشد) انجام گردید و پس از تغلیظ و پاستوریزاسیون عصاره، با اضافه کردن Excipient هایی نظیر مالتودکسترین و سیلیکون دی اکسید به روش Spray dryer آماده شده و به صورت فرم خوراکی در کپسولهای با مقادیر ۴۰۰ mg و ۲۰۰ فرموله گردید.

• بررسی کنترل کیفی عصاره به روش ارزیابی مقدار والرینیک اسید موجود در عصاره تام. جهت استاندارد سازی عصاره از روش اندازه گیری میزان والرینیک اسید به عنوان ماده مؤثر موجود در عصاره تام گیاه استفاده گردید. جهت این امر از روش کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی<sup>۱</sup> (HPLC) با شرایط زیر استفاده شد.

- آنالیز دستگاهی: در این روش از دستگاه HPLC «ساخت کمپانی واترز، آمریکا» مجهز به ستون C<sub>18</sub>(۲۵cm×۴/۶mm) و ردیاب ماوراء بنفش در طول موج ۲۲۵nm استفاده گردید. فاز متحرک مورد استفاده مخلوط متانول و آب به نسبت ۷۷:۲۷ بود که به هر ۱۰۰ml این محلول مقدار نیم میلی لیتر اسید فسفریک ۱ مولار افزوده و پس از فیلتراسیون و Degassing، از آن استفاده شد. دمای ستون جهت آنالیز ۳۰°C و سرعت حرکت فاز متحرک ۱/۵ ml/min انتخاب گردید.

- تهیه محلول استاندارد والرینیک اسید<sup>۲</sup>: جهت تعیین مقدار، ابتدا والرینیک اسید (تهیه شده از کمپانی سیگما، آمریکا) را در متانول حل کرده تا محلولی استاندارد با غلظت ۲۴ mg/ml بدست آمد. تهیه محلول عصاره تام جهت اندازه گیری والرینیک اسید موجود در آن (محلول آزمون):

<sup>3</sup> Base line  
<sup>4</sup> Escalation  
<sup>5</sup> Maintenance



شکل ۱- طراحی تحقیق

بیمارانی که واجد شرایط بودن آنها حفظ شده بود وارد فاز افزایش دوز شدند.

- فاز افزایش دوز: در شروع این دوره بیماران ویزیت شده و علائم حیاتی ثبت و کنترل شد. دارو با دوز  $200-400 \text{ mg/dose}$  ( $5-10 \text{ mg/kg}$ ) در یک دوز روزانه به داروهای دریافتی بیمار اضافه و هر هفته یک دوز افزایش یافت تا به سه کپسول در روز به صورت منقسم رسید. در یک مورد تا ۴ کپسول  $400 \text{ mg}$  نیز افزایش یافت که با توجه به عدم تحمل به سطح سه کپسول روزانه بازگشت. در پایان این دوره بیماران ویزیت شده و علائم حیاتی ثبت و تستهای آزمایشگاهی تکرار شد.
- فاز نگهدارنده: در طی یک دوره ۱۲ هفته ای دارو در دوز ثابت و به صورت منقسم به بیماران داده شد. تعداد حملات تشنج های کنوالسیو به صورت روزانه ثبت گردید در طی این دوره تستهای آزمایشگاهی هر چهار هفته تکرار و بیماران نیز در همین فواصل ویزیت شدند.

• مرحله غربالگری: در این مرحله بیماران ویزیت شده و معاینه نورولوژی روی همه بیماران انجام شد. تستهای آزمایشگاهی شامل تستهای کبدی، کلیوی و اندکسهای خونی، ECG و EEG انجام شد. در صورتیکه آخرین EEG بیمار در طی ۶ ماه گذشته انجام شده بود EEG مجدد انجام نشد. MRI مغز بدون تزریق با قدرت میدان مغناطیسی ۱/۵ تسلا (ساخت جنرال الکتریک، آمریکا) انجام گرفت. در صورتیکه MRI در طی ۱ سال قبل انجام شده و از کیفیت و قدرت میدان مغناطیسی مشابه برخوردار بوده و بیمار نیز فاقد علائم یک طرفه نورولوژیک بوده، MRI مجدد انجام نشد. بیمارانی که در این مرحله واجد شرایط بودند وارد فاز پایه شدند.

- فاز پایه: در طی یک دوره ۱۲ هفته ای تعداد تشنجهای کنوالسیو بیماران به صورت روزانه توسط مراقبت کننده (والدین) ثبت شد. در پایان دوره تستهای آزمایشگاهی «به جز MRI, EEG, ECG» یک مرتبه دیگر تکرار شده و

فاز بالا برنده به علت عدم تعادل شدید و خواب آلودگی و مورد دیگر (۷/۶۹٪) در فاز نگهدارنده و به علت افزایش تعداد تشنجهای بیش از ۵۰٪ دوره پایه، از تحقیق خارج شدند.

۳-۳- کلیه بیماران در این طرح تحت درمان با ۲ یا بیشتر داروی ضد تشنج بوده که شایع ترین آنها لاموتریزین، والپروات سدیم و کاربامازپین بود (جدول ۲). دوز داروهای ضد تشنج طی فاز پایه تا پایان تحقیق ثابت حفظ شد.

۳-۴- بیماران که قبلاً "تحت عمل جراحی کاشتن الکتروود جهت تحریک عصب واگ قرار گرفته بودند (۵۳/۸۴٪)، در طی دوره تحقیق بر روی یک تنظیم ثابت دستگاه قرار داشتند.

• دوره کاهش دوز: دارو در طی یک دوره ۳ تا ۴ هفته ای قطع گردید.

• عوارض جانبی مانند تهوع، استفراغ، عدم تعادل، خواب آلودگی، منگی، در طی ویزیت‌های ماهانه در طی دوره های افزایش دوز و نگهدارنده ثبت شد.

• بهبود در وضعیت عملکردی بیماران بدون کرایتریای خاصی و تنها براساس گزارش مراقبت کننده به ثبت رسید.

۴-۲- آنالیز داده ها: هدف اولیه از این تحقیق بررسی اثر دارو بر روی درصد کاهش تعداد حملات تشنج جنرالیزه در بیماران بود. تعداد و متوسط حملات تشنج در فازهای پایه و نگهدارنده مقایسه و نتایج بررسی شد. میزان بیمارانی که دچار عوارض جانبی شده بودند نیز ثبت و بررسی شد.

اطلاعات جمع آوری شده توسط روشهای آماری توصیفی خلاصه شده و درصد اختلاف قبل و بعد از درمان محاسبه و متوسط تغییرات فازهای پایه و نگهدارنده توسط آزمون Paired t Test مقایسه شد. تفاوت‌های با  $p < 0.05$  به عنوان سطح اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

### ۳- یافته ها

۳-۱- اطلاعات دموگرافیک و خصوصیات بیماران: در این مطالعه ۱۳ بیمار وارد شدند که ۱ بیمار (۷/۶۹٪) در فاز افزایش دوز و ۱ بیمار (۷/۶۹٪) نیز در فاز نگهدارنده از تحقیق خارج شدند (جدول ۲ و شکل ۲). ۱۱ بیمار (۸۴/۶۱٪) مطالعه را به پایان رساندند. متوسط سن بیماران ورودی به فاز پایه ۲۱/۴۶ سال و محدوده سنی آنها ۱۵-۳۳ سال بود.

۳-۲- از ۱۳ بیماری که وارد طرح شده بودند ۲ بیمار (۱۵/۳۸٪) از طرح خارج شدند. ۱ مورد (۷/۶۹٪) در

جدول ۲- اطلاعات دموگرافیک و خصوصیات دارویی بیماران

مقادیر	متغیرها
	جنس n(%)
۱۱(۸۴/۶)	مرد
۲(۱۵/۴)	زن
۲۱/۴۶(۱۵-۳۳)	متوسط سن
	محل نگهداری بیمار n(%)
۱۳(۱۰۰)	خانواده
۰(۰)	مراکز نگهداری
	تشخیص های اصلی بیماران n(%)*
۹(۶۴/۲)	تونیک-کلونیک
۶(۴۶/۱)	آتونیک
۳(۲۳/۰۷)	تونیک
۰(۰)	کلونیک
۱(۷/۶۹)	میوکلونیک
۲(۱۵/۳۸)	ابسانس
	درصد بیماران که داروهای ضد تشنج دیگر بصورت همزمان استفاده می کردند n(%)
۳(۲۳/۰۷)	۲ دارو
۴(۳۰/۷۶)	۳ دارو
۴(۳۰/۷۶)	۴ دارو
۲(۱۵/۳۸)	< ۴ دارو
۷(۵۳/۸۴)	تحریک عصب واگ (VNS)
	داروهای ضد صرع همراه n(%)
۲(۱۵/۳۸)	فنی توئین
۸(۶۱/۵۶)	کاربامازپین
۶(۴۶/۱۵)	فنوباریتال
۱(۷/۶۹)	پریمیدون
۸(۶۱/۵۳)	والپروات سدیم
۹(۶۹/۲۳)	لاموتریژین
۴(۳۰/۷۶)	نوپیرامات
۱(۷/۶۹)	استازولامید
۳(۲۳/۰۷)	کلونازپام
۱(۷/۶۹)	گاباپنتین



شکل ۲- وضعیت بیماران در حین تحقیق

تشنجی را تجربه کردند به ترتیب عبارت بود از ۷۲/۷۲٪، ۲۷/۲۷٪ و ۰٪ (شکل ۱۴).

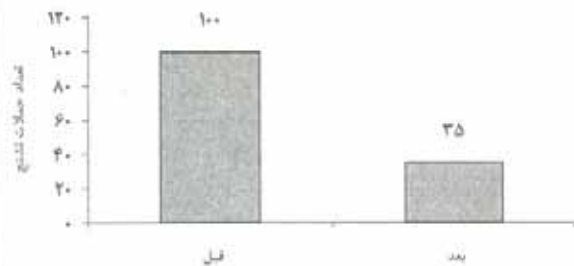
در یک مورد (۷/۶۹٪) از کل بیماران وارد شده در تحقیق، با اضافه شدن دارو تعداد تشنجهای افزایش یافت که بیمار از تحقیق خارج شد.

متوسط حملات تشنج (Mean±SDM) در فاز پایه ۴۹/۶۴±۴/۷۰ و در فاز نگهدارنده، ۲۶/۱۳±۳/۸۴ بود (شکل ۱۵).

۳-۵- تعداد حملات: از ۱۱ بیماری که مطالعه را به پایان رساندند، در تعداد قابل توجهی با اضافه شدن عصاره تام سنبل الطیب به رژیم دارویی، کاهش تعداد حملات تشنج مشاهده شد (شکل ۳-۱۰، بیماران ۱ تا ۸). در ۲۷/۲۷٪ موارد کاهش معنی داری در تعداد حملات تشنج دیده نشد. (شکل ۱۱-۱۳، بیماران ۱۱-۱۳). در طول فاز نگهدارنده، درصد بیمارانی که حداقل ۲۵٪، ۵۰٪ و ۷۵٪ کاهش تعداد حملات

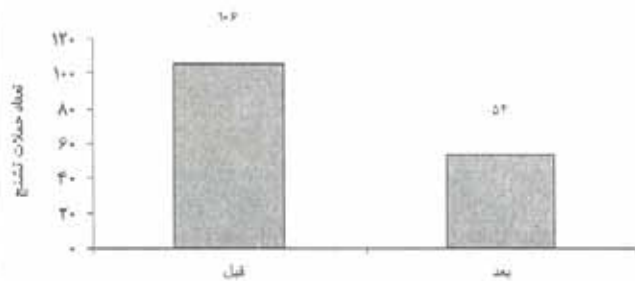


بیمار ۱



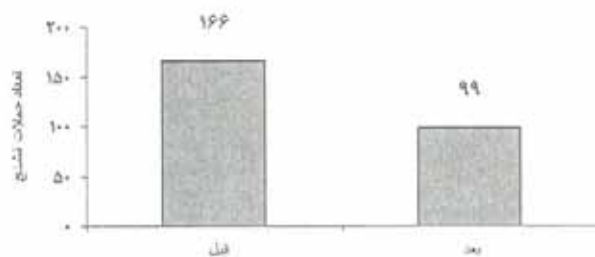
شکل ۱- نمودار مقایسه تعداد حملات تشنج بیمار قبل و بعد از دریافت دارو به تکنیک هر بیمار

بیمار ۲



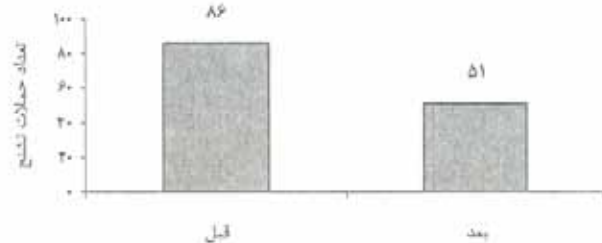
شکل ۲- نمودار مقایسه تعداد حملات تشنج بیمار قبل و بعد از دریافت دارو به تکنیک هر بیمار

بیمار ۳



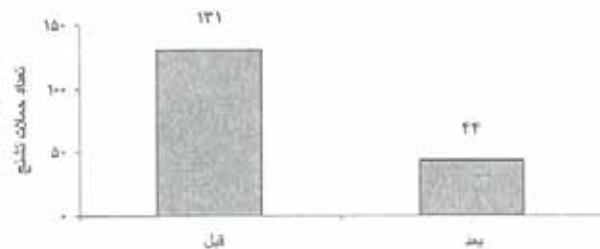
شکل ۳- نمودار مقایسه تعداد حملات تشنج بیمار قبل و بعد از دریافت دارو به تکنیک هر بیمار

بیمار ۴



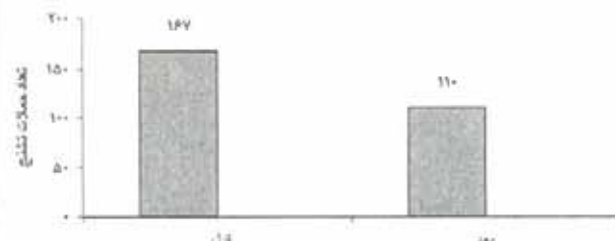
شکل ۴- نمودار مقایسه تعداد حملات تشنج بیمار قبل و بعد از دریافت دارو به تکنیک هر بیمار

بیمار ۵

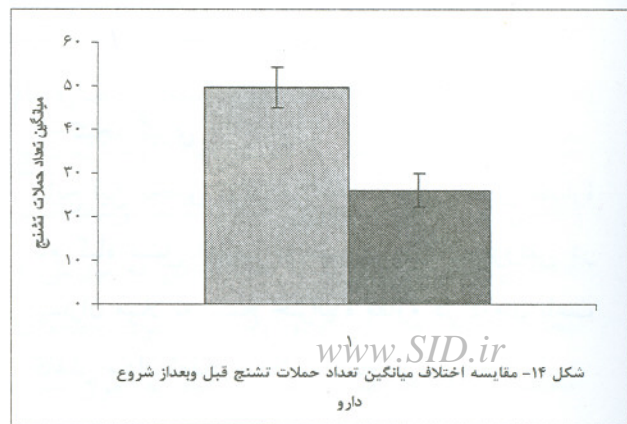
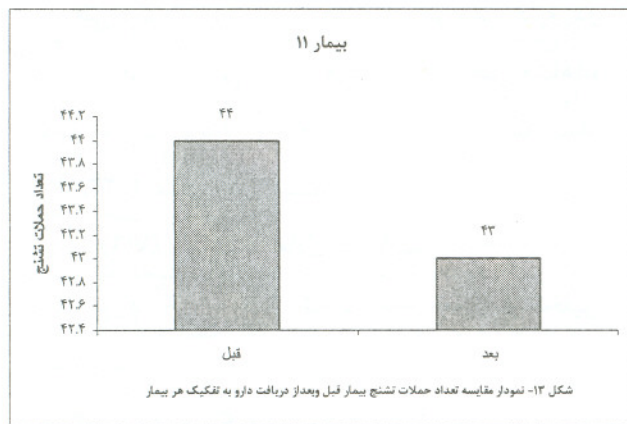
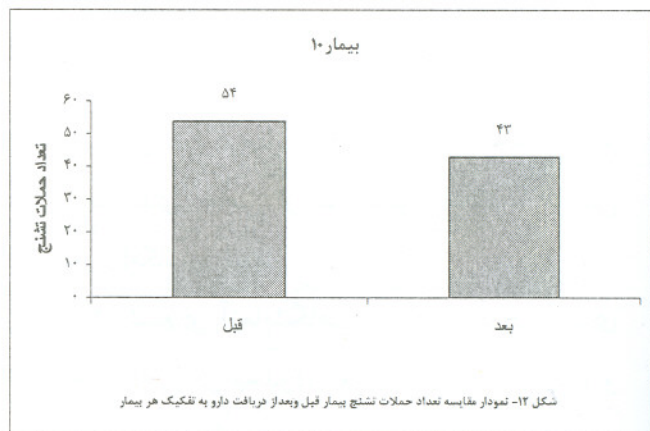
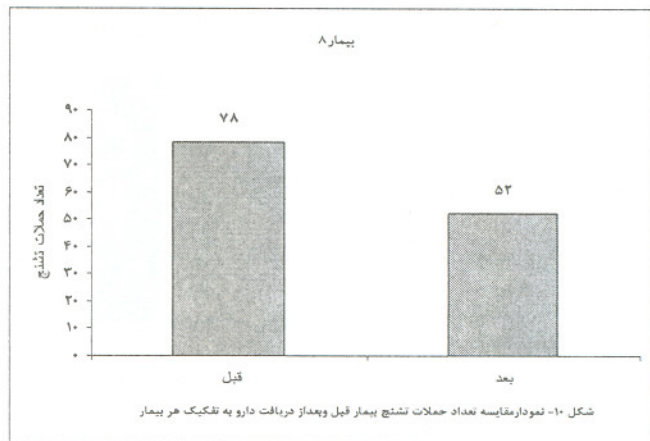


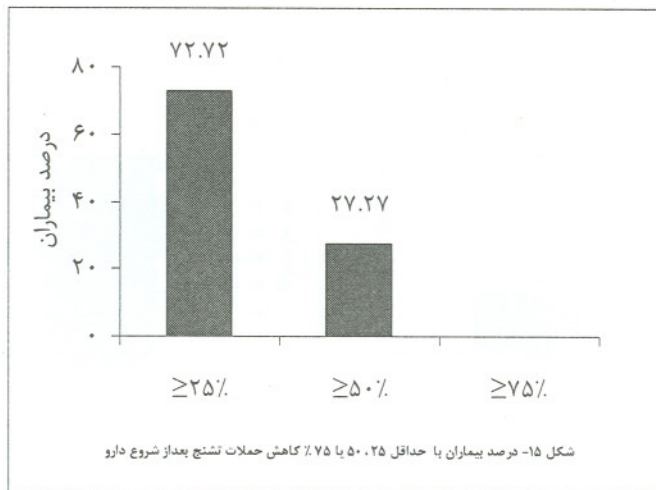
شکل ۵- نمودار مقایسه تعداد حملات تشنج بیمار قبل و بعد از دریافت دارو به تکنیک هر بیمار

بیمار ۶



شکل ۶- نمودار مقایسه تعداد حملات تشنج بیمار قبل و بعد از دریافت دارو به تکنیک هر بیمار





تغذیه ای ابراز رضایت کردند که با توجه به عدم درجه بندی خاص از نظر بهبود عملکرد<sup>۱</sup> بررسی آماری امکانپذیر نبود.

۳-۸- تستهای آزمایشگاهی: در کلیه بیماران تستهای آزمایشگاهی در محدوده تعریف شده قرار داشت و اختلال بارزی که سبب خروج بیمار از تحقیق شود دیده نشد.

#### ۴- نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان می دهد که استفاده از عصاره تام گیاه سنبل الطیب به صورت درمان افزودنی در بیماران مبتلا به تشنج جنرالیزه مقاوم در درمان باعث کاهش میزان تعداد حملات تشنج می شود.

۳-۶- عوارض جانبی: در ۴ بیمار از ۱۳ بیمار (۳۰/۷۶٪) که وارد تحقیق شدند عوارض جانبی دیده شد که با توجه به بروز این عوارض با شروع درمان می توان احتمال ارتباط آنها را با دارو مطرح کرد.

کلیه این عوارض در فاز افزایش دوز ظاهر شدند. تنها در ۱ بیمار (۷/۶۹٪) تا فاز نگهدارنده نیز ادامه یافت. در طی یک دوره ۳ تا ۵ هفته ای عوارض دارو در بیماران فوق از بین رفت. مهمترین عوارض مشاهده شده عبارت بودند از: خواب آلودگی در سه بیمار (۲۳/۰۷٪) منگی در ۳ بیمار (۲۳/۰۷٪)، تهوع در ۱ بیمار (۷/۶٪) و عدم تعادل در ۱ بیمار (۷/۰۶٪) دیده شد. مورد آخر به دلیل شدت عدم تعادل از تحقیق خارج شد.

۳-۷- بهبود عملکرد: در ۴ بیمار (۳۰/۷۶٪)، خانواده بیمار از بهبود عملکرد بیمار از نظر رفتاری و

مکانیسمهای نوروترانسمیتری مهاری در سیستم اعصاب مرکزی می باشد. یکی از مهمترین سیستمهای نوروترانسمیتری شناخته شده دخیل در عملکرد آرامبخشی عصاره گیاه سیستم GABA<sub>A</sub> ergic می باشد<sup>(۱۶)</sup>. مطالعات انجام شده در مورد مکانیسم عملکرد عصاره این گیاه در مدل‌های *in vitro* و *in vivo* حاکی از افزایش میزان GABA در سیناپتوزومهای مغزی می باشد. که این امر احتمالاً ناشی از افزایش آزادسازی GABA و یا مهار تخریب این نوروترانسمیتر می باشد<sup>(۱۷)</sup>. همین مطالعات تجربی انجام شده نشان داده که تجویز همزمان دیازپام به عنوان یک آگونیست گیرنده GABA<sub>A</sub> و عصاره سنبل الطیب موجب کاهش فرکانس تشنجهای می شوند.<sup>(۹)</sup>

یکی از مهمترین دسته مواد موجود در ریشه و ریزوم گیاه سنبل الطیب والپوتریاتها<sup>۲</sup> می باشند<sup>(۱۸)</sup>. از لحاظ شیمیایی این ترکیبات استرهای اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه نظیر اسید استیک، اسید ایزووالریک، اسید بتااستوکسی ایزووالریک همراه با یک اسید سه عاملی می باشند. جزء الکلی می تواند شامل یک اسکلت کربنی و شامل حلقه اپوکسی باشد<sup>(۱۹)</sup>.

از طرفی مطالعات *in vitro* نشان دادند که اسید والرینیک موجود در عصاره تام والرین به عنوان آگونیست جزئی<sup>۳</sup> گیرنده های 5-HT(5a) عمل می کنند<sup>(۲۰)</sup>.

تاکنون گزارشاتی مبنی بر فارماکوکنتیک اجزاء تشکیل دهنده عصاره سنبل الطیب در انسان وجود ندارد. از مجموع موارد فوق می توان نتیجه گرفت که با توجه به تعداد مواد شیمیایی در عصاره تام گیاه فوق تعیین مکانیسم دقیق ضد تشنجی مقدور نبوده و ممکن

تا زمان انجام این تحقیق هیچ نوع مطالعه بالینی کنترل شده در زمینه اثرات ضد تشنجی عصاره تام گیاه سنبل الطیب وجود نداشت. از این رو مقایسه نتایج حاصله از مطالعه حاضر با مطالعات مشابه امکان پذیر نبود. اطلاعات موجود در مورد اثرات ضد تشنجی گیاه فوق منحصر به مطالعات تجربی بر روی حیوانات آزمایشگاهی یا سیستمهای *in vitro* می باشد به عنوان مثال در مطالعه انجام شده توسط دکتر کبریانی زاده و همکاران مشخص گردید عصاره تام گیاه سنبل الطیب در دوز 500 mg/kg به صورت تزریق داخل صفاقی<sup>۱</sup> (IP) قادر به تأخیر انداختن و کاهش تعداد حملات تشنجی در موش سوری (mouse)، متعاقب دریافت مقادیر تشنج زای (PTZ) Pentylentetrazole می گردد<sup>(۹)</sup>.

همچنین مطالعات انجام شده توسط همین محققین نشان داد که عصاره تام گیاه مذکور در دوزهای 500-700 mg/kg به صورت IP در موشهای صحرایی (Rat) موجب کاهش تشنجهای در فازهای ۴و۵ در مدل Kindling می گردد<sup>(۱۰)</sup>. ایدی نیز در یک مقاله مروری به اثرات ضد تشنجی عصاره تام گیاه سنبل الطیب در انسان اشاره کرده است<sup>(۱۵)</sup>.

با توجه به استفاده از عصاره تام گیاه سنبل الطیب در تحقیق فوق و با توجه به اینکه عصاره تام گیاه متشکل از تعداد زیادی مواد شیمیایی می باشد، لذا تعیین ماده شیمیایی موثره و مکانیسم دقیق عملکرد عصاره تام گیاه در حال حاضر ممکن نیست. اما با توجه به نتایج حاصل و مطالعات تجربی انجام شده توسط سایر محققین سعی می گردد تا حد ممکن به بررسی و تحلیل نتایج بدست آمده پرداخته شود. مطالعات محققین درباره اثرات آرامبخشی گیاه به طور عمده حاکی از تأثیر عصاره والرین از طریق تقویت

<sup>۲</sup> valepotriates  
<sup>۳</sup> Partial Agonist

<sup>۱</sup> Intra Peritoneal



- ۹- کبریائی زاده عباس، سلطانی نژاد کامبیز، کرمی ابوالفضل، قدس فروغ. بررسی اثرات ضد تشنجی عصاره تام سه گیاه دارویی در مدل‌های تجربی کموشوک و کیندلینگ ناشی از پنتیلن تترازول. دومین کنگره علوم اعصاب ایران، تهران، ۱۳۸۱
- ۱۰- کرمی ابوالفضل. بررسی اثرات ضد تشنجی تام چهار گیاه دارویی سنبل الطیب، علف چای، بابونه و برگ بو بر تشنجات ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) در موش سوری (Rat). پایان نامه برای دریافت درجه دکترا در رشته داروسازی. دانشگاه علوم پزشکی تهران، شماره ۴۳۲۷ سال تحصیلی ۸۱-۱۳۸۰
- 11- Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99
- 12- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Editors: *Harrisons principles of Internal Medicine 15<sup>th</sup> ed.* McGraw-Hill; 2001 Appendix: A<sub>2</sub>-A<sub>3</sub>
- 13- McKee JR, Sunder TR, Finesmith R, Vuong A, Varner JA, Hammer AE, Barret PS. Lamotrigine a adjunctive therapy in patients with refractory epilepsy and mental retardation. *Epilepsy & Behaviors* 2003;4: 386-94
- 14- Kumar P, Smith PEM. Levatriacetam as add-on therapy in generalized epilepsies. *Seizure* 2004;13: 457-77
- 15- Eadie MJ. Could valerian have been the first anticonvulsant?. *Epilepsia* 2004; 45(11):1338-43
- 16- Santos MS, Ferreira F, Cunha AP et al. An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in Synaptosomes. *Planta Med* 1994; 60: 278-79
- 17- Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J Pharmacy Pharmacology* 1999; 51(5); 505-12
- 18- Popva S, Handjieva N, Marekou NA. New valepotriate: 7 Epi deacetylisovalterate from *V.Officinalis*. *phytochemistry* 1874; 2815-18
- 19- Hiller KO, Zetler G. Neuropharmacological studies on ethanol extract of valeriana officinalis L: Behavioural and anticonvulsant properties. *Phytotherapy Research* 1996;10(2):145-51
- 20- Diats BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT(5a) receptor in vitro. *Brain Mol Brain Res* 2005; 24:[E pub ahead of print]
- 21- McNamara JO. Drugs effective in the therapy of epilepsies. In Hard man JG, Limbird LE. Editors: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill. U.S.A; 2001; 536-37
- ۲۲- کبریائی زاده عباس. بررسی اثرات ضد صرعی والپروئیک اسید در مدل صرعی کیندلینگ آمیگدال و دخالت سیستم عصبی مرکزی در موش سوری. پایان نامه جهت دریافت درجه Ph.D دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال تحصیلی ۷۴-۱۳۷۳

# Valeriana Officinalis Total Extract as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Symptomatic Generalized Epilepsy

## Abstract

This study evaluated the effects of total extract of valeriana officinalis as adjunctive therapy for generalized refractory epilepsy (medical, vagal nerve stimulation, not candidate for surgery). Patients with symptomatic epilepsy having refractory seizures despite treatment with other antiepileptic drugs, were eligible (n=13). This open-label study comprised a Base-line phase, an Escalation phase which valeriana extract was titrated to a target dose and a Maintenance phase during which doses of valeriana extract and other concomitant antiepileptic were maintained.

Our results have shown that almost 73% of patients who completed study, experienced at least 25% reduction in seizure frequency during the Maintenance phase related to Base-line phase ( $p < 0.05$ ).