



سنبل الطيب (والرين)

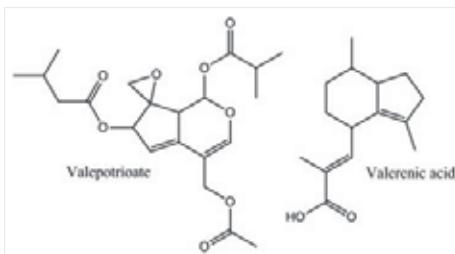
دکتر فراز مجتب

گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشکده علوم پزشکی شهید بهشتی

بریدگی‌ها، زخم‌ها و آکنه به کار می‌رود. کاربردهای این گیاه در طب سنتی چین شامل درمان سردرد، بی‌حسی ناشی از بیماری‌های روماتیسمی، سرماخوردگی، مشکلات قاعده‌گی، کوفتگی و ضرب‌دیدگی می‌باشد. اثرهای دارویی سنبل‌الطيب را به اجزای انسانس، منوتین‌ها و الپوتربیات‌ها و سزکوئی‌ترین‌ها (مانند اسید والرینیک) نسبت دهنده. برخی از این ترکیبات اثر مستقیم بر مغز دارند و اسید والرینیک با مهار آنزیم تخریب کننده GABA در مغز باعث اثر آرامبخشی می‌شود.

۱ - تاریخچه
سنبل‌الطيب (یا والرين) با نام علمی *Valeriana officinalis* گیاهی پایا با ساقه‌های توخالی شیاردار و برگ‌های سبز دندانه‌دار می‌باشد. گل‌های سفید، صورتی کمرنگ یا قرمز آن از خرداد تا شهریور پدیدار می‌گردد. سنبل‌الطيب در دمای معتدل آمریکای شمالی، آسیای غربی و اروپا اغلب در زمین‌های اطراف روستاهه با خاک مرطوب تا ارتفاع ۱ تا ۱/۵ متر رشد می‌کند.

ریزوم عمودی و ریشه‌های چسبیده به سنبل‌الطيب، قسمت‌های مورد استفاده در پزشکی است و بهترین زمان جمع‌آوری آن پاییز سال دوم کشت است. گیاه تازه بوی خاصی ندارد و به مرور زمان هیدرولیز مواد موجود در انسانس، اسید ایزووالرینیک ایجاد می‌کند که بوی ناخوشایندی دارد. کاربردهای سنتی این گیاه شامل درمان بی‌خوابی، میگرن، سردرد، اضطراب، خستگی و تشنج است. هم‌چنین به صورت استعمال خارجی جهت



رازک ۳۰mg در هر قرص) و دارونما بر ۱۲۸ داوطلب بهصورت مطالعه متقطع برسی شد. داوطلبان ۱ ساعت قبل از استراحت دارو دریافت و صبح بعد پرسشنامه‌ای را پر کردند. این مورد در شب‌های غیرمتوالی تکرار شد.

اثرات دارویی سنبل‌الطيب را به اجزای اسانس، مونوتربن‌ها والبیوتربن‌ها و سوزکویی‌ترین‌ها (مانند اسید والبرنیک) نسبت می‌دهند.

سنبل‌الطيب بهصورت ذهنی و با توجه به نظرات افراد، باعث بهبودی معنی‌دار در کیفیت خواب و کاهش تأخیر در به خواب رفتن شد. در گزارش شخصی افراد در بهبودی خواب بهخصوص در سیگاری‌ها، آن‌هایی که طبق پرسشنامه قبل از مطالعه، خواب کم یا نامنظم داشتند و افرادی که در به خواب رفتن مشکل داشتند، اثر بهبودی قابل توجه بود.

به‌خاطر این که پرسشنامه ذهنی خواب ممکن است با نتایج الکتروانسفالوگرام (EEG) همخوانی نداشته باشد، به موازات جمع‌آوری اطلاعات پرسشنامه، EEG خواب در ۱۰ مرد جوان اثر سنبل‌الطيب با دارونما مقایسه شد. تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین دو گروه در این مطالعه کوچک وجود نداشت. نویسنده‌گان این مطالعه علت تفاوت نتایج EEG با پرسشنامه را طبق فرضیه‌ای که عنوان نمودند مرتبط با تفاوت حجم نمونه و جمعیت مطالعه می‌دانستند. مطالعه وسیع‌تر شامل افراد جوان و بزرگسال‌تر، زن و مرد، افراد با خواب

۲ - کاربردهای توصیه شده رایج

سنبل‌الطيب در آمریکا بهطور عمده جهت اثرهای آرامبخش خواب‌آوری در درمان بی‌خوابی ترویج می‌شود و بهعنوان ضداضطراب جهت بی‌قراری و اختلال‌های خواب همراه با اضطراب به کار می‌رود.

۳ - فرآوردهای موجود

ریشه و ریزوم سنبل‌الطيب خام، خشک گردیده و به همان صورت جهت تهییه عصاره استفاده می‌شود. سنبل‌الطيب بهصورت کپسول، قرص، محلول خوارکی یا چای در دسترس است. سنبل‌الطيب هم‌چنین بهصورت خارجی بهعنوان ماده افrodینی به آب حمام تجویز می‌شود.

۴ - اثرهای داروشناسی / سمشناسی

۱ - ۴ - بی‌خوابی

در چندین مطالعه اثرهای سنبل‌الطيب بر خواب بررسی شده است. دوناس (Donath) و همکاران مطالعه‌ای تصادفی، دوسو کور، کنترل شده با دارونما و متقطع جهت بررسی کوتاه مدت (تک دوز) و بلندمدت (۲ هفته‌ای با مقداری چند گانه) اثرهای عصاره سنبل‌الطيب بر ساختار و کیفیت خواب انجام دادند. اختلاف معنی‌داری بین گروه سنبل‌الطيب و دارونما از نظر عوامل خواب با موج کوتاه (SWS) و کوتاه شدن زمان به خواب رفتن با عوارض بسیار کم وجود داشت. لیتوود (Leathwood) و همکاران اثر سنبل‌الطيب را بر کیفیت خواب نشان دادند. ۴۰۰ میلی‌گرم عصاره آبی ریشه سنبل‌الطيب خشک شده با انجام‌داد، با قرص‌های (سنبل‌الطيب 60mg و عصاره گل

معنی دار بود.

در مطالعه دoso کور کنترل شده با دارونما و متقطع فرآورده حاوی mg ۴۰۰ ریشه سنبل الطیب که به طور عمده حاوی سزکویی ترپن های بود بر کیفیت ذهنی خواب طبق درجه بندی سه نقطه ای برسی شد. افراد شرکت کننده در مطالعه ۲۷ بیمار که پشت سر هم در یک درمانگاه پژوهشی جهت بررسی مشکلات خواب و خستگی شرکت کرده و علاوه از شرکت در تحقیق بودند، انتخاب شدند. بهبودی در کیفیت خواب در گروه سنبل الطیب از نظر آماری معنی دار بود. طبق درجه بندی سنبل الطیب در ۲۱ مورد بهتر از دارونما، ۲ مورد برابر با دارونما و در ۴ مورد دارونما بهتر بود. عوارضی گزارش نشد. اگرچه برخی از افراد با داروهای خواب آور ستی کابوس شبانه را تجربه کرده بودند، در این مطالعه این عارضه گزارش نشده است. اثرهای مقادیر مصرف مکرر (سه قرص سه بار در روز) برای ۸ روز قرص (mg ۱۳۵) عصاره خشک V. officinalis در ۱۴ خانم سالماند با مشکلات خواب با استفاده از دستگاه پلی سومونوگرافی در یک مطالعه به خصوص با طراحی مناسب برسی شد. ویژگی های ورود به مطالعه به خوبی تعریف شد: تأخیر خواب بیش از ۳۰ دقیقه، بیش از ۳ بار بیدار شدن در یک خواب شبانه با عدم توانایی در به خواب رفتن طی ۵ دقیقه و کل خواب کمتر از ۵ ساعت. افراد شرکت کننده در مطالعه نباید مشکلات پژوهشی، روانی یا واپسی به وزن در مشکل خواب آنها دخیل می بود و باید وضعیت سلامتی طبیعی برای سن مربوط داشته باشند. دو هفته قبل از مطالعه مصرف آرامبخش ها، خواب آورها و دیگر

مناسب یا کم بود ولی در مطالعه EEG فقط مردان جوان بدون اختلال در خواب شرکت نموده بودند. با اعتماد بیشتری بر مطالعه ذهنی، پژوهشگران نتیجه گرفتند که پرسشنامه وسیله حساس تری جهت تشخیص اثرهای آرامبخشی خفیف می باشد. مطالعه دoso کور کنترل شده با دارونما دیگری در هشت داولطلب از کارمندان و خانواده آنها انجام گرفت. این افراد گزارش کرده بودند که «عمولاً در به خواب رفتن مشکل دارند». زمان تأخیر به خواب رفتن توسط پایش فعالیت و پرسشنامه اندازه گیری شد. پژوهشگران با mg ۴۵۰ عصاره سنبل الطیب کاهش کم (۷ دقیقه) اما معنی دار زمان به خواب رفتن را گزارش نمودند. بهبودی بیشتر با مقادیر mg ۹۰۰ گیاه حاصل نشد، با این وجود بیمارانی که مقادیر بیشتر دریافت نمودند احتمالاً امکان به خواب رفتن بیشتری در صبح روز بعد داشتند. بر مبنای درجه بندی ۹ قسمتی ذهنی، کیفیت خواب، زمان به خواب رفتن و عمق خواب بهبود یافت. در کارآزمایی عینی تر به صورت دoso کور و کنترل شده با دارونما، اثر مقادیر ۴۵۰ و ۹۰۰ میلی گرم عصاره آبی سنبل الطیب بر دو گروه داولطلب سالم جوان (۲۱-۴۴ ساله) در خانه و محل آزمایشگاه بررسی شد. اثر سنبل الطیب بر خواب با استفاده از پرسشنامه و ثبت فعالیت حرکتی شبانه در دو گروه برسی گردید. اثرهای سنبل الطیب بر خواب داولطلبان در آزمایشگاه همچنین با استفاده از پلی سومونوگرافی و آنالیز طیفی EEG خواب بررسی شد. هر دو گروه اثرهای خواب آور ملایم سنبل الطیب را نشان دادند. با این وجود سودمندی سنبل الطیب از نظر آماری فقط بر خواب خانه



در محدوده $50\text{--}160\text{ mg/kg}$ و برای هر مقدار مصرف سه موش به صورت داخل صفاقی تزریق شدند. موش‌ها بین ۱۵ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق جهت نشانه‌های مختلف شامل تحریک یا تضعیف CNG، ضددردی، فعالیت سمپاتومیمتیکی با سمپاتولیتیکی و انساط یا انقباض عروق تحت نظر قرار گرفتند. نتیجه‌گیری شد که اجزای انسان به خصوص والرینیک اسید یا والرینال که در فراکسیون اکسیژنی وجود دارند دارای اثر آرام‌بخشی و یا شلک‌تنندگی عضلانی می‌باشند. محققان اثر داخل صفاقی والرینیک اسید بر توانایی قدم زدن بر دستگاه میله چرخان و قدرت گرفتن میله در موش را با دیازپام، کلرپرومازین و پنتوباربیتال مقایسه کردند. این اثرهای والرینیک اسید بر فعالیت حرکتی خودبه‌خودی و زمان خواب القاء شده با پنتوباربیتال هم‌چنین بررسی شد. والرینیک اسید شبیه پنتوباربیتال باعث کاهش کارآیی در هر دو آزمون گردید. این نویسندها نتیجه گرفتند که اسید والرینیک شبیه پنتوباربیتال فعالیت مضعنف CNS دارد. والرینیک اسید هم‌چنین باعث کاهش فعالیت حرکتی خودبه‌خودی و طولانی شدن زمان خواب القاء شده توسط پنتوباربیتال می‌شود. اثرهای مقدار مصرف – پاسخ والرینیک اسید هم‌چنین توسط این پژوهشگران مشاهده شد. با مقدار مصرف ۵۰ mg/kg کاهش فعالیت حرکتی خودبه‌خودی رخ داد، با مقدار مصرف ۱۰۰ mg/kg موش به حالت آتاکسی (ناهماهنگی حرکتی) در آمد و سپس بی‌حرکت باقی ماند. اسپاسم عضلانی با مقدادر مصرف ۱۵۰–۲۰۰ mg/kg و تشننج با مقدادر 40 mg/kg رخ داد و به دنبال آن، مرگ در ۶ تا

داروهای فعال بر CNS قطع شده بود. از نظر مصرف مورفین، بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها و آمفتامین قبل از شروع آزمایش غربالگری لازم صورت گرفت. نتایج، افزایش در SWS و کاهش مرحله ۱ خواب را نشان داد. این داروی گیاهی اثری بر خواب با حرکات سریع چشم (REM)، زمان تأخیر به خواب رفتن، زمان بیداری بعد از شروع خواب یا کیفیت خواب بر مبنای درجه‌بندی شخص، نداشت. در مجموع، نتایج این مطالعه بالینی پیشنهاد می‌کند که در مقادیر مصرف حدود 45 mg عصاره آبی، سنبل الطيب اثرهای خواب‌آور خفیف دارد. این اثر از طریق اثر بر خواب Non-REM در بیماران با کاهش SWS صورت می‌گیرد. بر خلاف بنزودیازپین‌ها، سنبل الطيب اثر نامطلوبی بر خواب REM ندارد و به نظر نمی‌رسد باعث کابوس شبانه یا خماری شود. مطالعه‌ها با طراحی مناسب جهت بررسی بی‌طرفانه سنبل الطيب لازم است. نتایج مطالعه‌ها حیوانی منعکس کننده داده‌های بالینی است. خواص آرام‌بخشی (عصاره آبی خشک شده V. officinalis) براساس کاهش حرکات خودبه‌خودی و افزایش زمان خواب القاء شده توسط تیوپتیال مستند شده، با این وجود این اثرهای به مقدار جزیی کمتر از دیازپام و کلرپرومازین بود. هیچ‌گونه اثر ضدتشنجی مشاهده نشد.

هندریکس (Hendriks) و همکاران چندین جزو انسان (به دست آمده با روش تقطیر با بخار آب V. officinalis) را روی موش آزمایش کردند. انسان، فراکسیون هیدروکربنی آن، فراکسیون اکسیژنی آن والرانون والرینال والرینیک اسید و ایزوواژنیل – ایزووالرات با مقدادر مصرف مختلف

عصاره را که جایگزین $[3H]$ muscimol می‌شوند، مشخص نمایند. هر دو اسید آمینه گلوتامات و گلوتامین موجود در عصاره آبی اثر مهاری کمی روی اتصال $[3H]$ muscimol (BBB) داشتند. با این وجود، گلوتامین قادر است از سد خونی - مغزی (BBB) عبور کند و توسط پایانه‌های عصبی بازجذب و در اعصاب گالاپریک به GABA تبدیل شود. بنابراین، گلوتامین می‌تواند مسؤول اثرهای آرامبخشی عصاره آبی باشد اما نقشی در عصاره هیدروالکلی ندارد. در این عصاره، گلوتامین ردیابی نشد.

GABA در هر دو عصاره یافت شده ولی به خاطر اینکه احتمالاً با مقدادر کم از سد خونی - مغزی عبور می‌کند، نمی‌تواند توجیه گر اثرهای آرامبخشی سنبل‌الطیب باشد. با این وجود، مقدار GABA موجود در عصاره آبی، جهت تاثیر بر گیرنده‌های GABA محیطی کافی می‌باشد و شاید منجر به اثر شلی عضلانی شود. مطالعه دیگر، مکانیسم دیگری از جمله مهار بازجذب GABA نورونی و تحریک آزاد شدن GABA از سیناپوزوم را پیشنهاد می‌کند. در این پژوهش تلاشی جهت مشخص نمودن جزء فعال عصاره آبی مسؤول این اثرهای انجام نشده است.

جزء تضعیف‌کننده CNS سنبل‌الطیب هنوز نامشخص است. با این حال تاکنون، سه جزء فعال آن مشخص شده، انسانس، حاوی سزکوئی‌ترپین‌ها و منوتربین‌ها، استرهای غیر‌گلیکوزیدی ایریدوییدی (والپوتربین‌ها) و مقادیر کمی آلکالویید می‌باشد. والپوتربین‌ها ترکیبات نایپایداری می‌باشند و به سهولت توسیط دما و رطوبت هدرولیز می‌شوند. به علاوه والپوتربین‌ها محلول در آب نمی‌باشند و عصاره‌های

از ۷ موش طی ۲۴ ساعت مشاهده شد. اثر آرامبخشی به طور عمده از طریق میانجی عصبی مهار GABA صورت می‌گیرد. اگرچه مکانیسم اثر والریان به عنوان داروی کمکی خواب کاملاً شناخته نشده ولی احتمالاً مرتبط با مهار آنزیم تخریب‌کننده GABA می‌باشد. دی‌هیدرووالترات، هیدروکسی والرینیک اسید، عصاره هیدروالکلی حاوی ۰/۸ درصد اسید والرینیک، عصاره لیپیدی، عصاره آبی از عصاره هیدروالکلی و عصاره آبی دیگری از officinalis برون‌تنی برای آزمایش بروند. اتصال به گیرنده‌های GABA، بنزودیازپین و باربیتورات انجام گرفت. این نتایج، حاکی از تداخل برخی از اجزای عصاره هیدروالکلی، عصاره آبی مشتق از عصاره هیدروالکلی و دیگر عصاره آبی در تمایل به گیرنده GABA است. از آنجایی که اسید هیدروکسی والرینیک (سزکوئی‌ترپین انسانس) و دی‌هیدرووالترات (یک والپوتربین) اثر قابل توجهی نشان ندادند، پژوهشگران نتوانستند ماده اختصاصی مسؤول این فعالیت را مشخص نمایند. عصاره چربی دوست مشتق از عصاره هیدروالکلی و همچنین دی‌هیدرووالترات به گیرنده‌های باربیتورات و مقداری هم به گیرنده‌های بنزودیازپینی محیطی تمایل نشان دادند.

مطالعه‌ها بروند تنی دیگر همچنین مبین اعمال اثر از طریق GABA می‌باشد. با این وجود، جزء فعال این گیاه نامشخص است. پژوهشگران نشان دادند که والرینیک اسید قادر به جایگزینی با $[3H]$ muscimol بر گیرنده‌های GABA_A بر $[3H]$ muscimol سعی نمودند ترکیب‌های دیگر پژوهشگران سپس سعی نمودند ترکیب‌های دیگر

عصاره ۳۰ درصد اتانولی ریشه سنبل الطيب ژاپنی همچنین به طور معنی‌داری در آزمون شناختی اجباری در رت نسبت به دارونما اثر ضدافسردگی نشان داد. کسیل گلیکول دی استات در آزمون شناختی اجباری هم اثرهای ضدافسردگی نشان داد. هر دو ماده سنبل الطيب هیبیوترمی ناشی از رزپرین را بر عکس نمودند که مین اثر ضدافسردگی سنبل الطيب از طریق بازجذب میانجی‌های عصبی منوآمین همانند ضدافسردگی‌های سنتی می‌باشد.

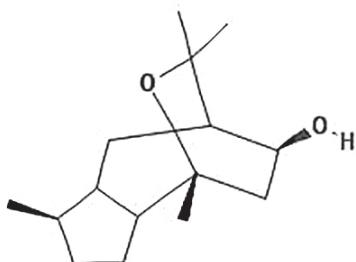
Shawahd بیشتری چهت بررسی کاربرد سنبل الطيب در کودکان لازم است. در یک مطالعه توأم درمانی، با محصول عصاره ریشه سنبل الطيب و عصاره برگ بادرنجویه، نشانه‌های اختلال خواب یا بی‌قراری وابسته به آسیب‌شناسی در کودکان زیر ۱۲ سال کاهش یافت.

۴ - اضطراب

برخی از مطالعه‌ها اثر سنبل الطيب را بر اضطراب بررسی کرده‌اند. کروپلی (Cropley) و همکاران اثر کاوا یا سنبل الطيب را بر استرس فیزیولوژیکی متوسط القاء شده تحت حالت‌های آزمایشگاهی در داوطلبان سالم بررسی کردند. افراد داوطلب مورد آزمایش آزمون استاندارد اعمال استرس روانی با فاصله ۱ هفته انجام دادند. فشارخون و ضربان قلب آن‌ها اندازه‌گیری شد و فشار عصبی در استراحت و در ضمن، اعمال استرس روانی بر مبنای درجه‌بندی شخصی هر فرد انجام گردید. افراد گروه سنبل الطيب مقدار مصرف استاندارد ۷ روزه گیاه دریافت نمودند. در گروه سنبل الطيب واکنش ضربان قلب به استرس روانی و فشار خون سیستولی به‌طور معنی‌داری کاهش یافت و

آبی حاوی مقادیر کمی از این ماده می‌باشند.

به علاوه والپوتربیات‌ها به صورت خوارکی کاملاً جذب نمی‌شوند. بنابراین، نقش کلیدی شان در اثر سنبل الطيب زیر سؤال است، چون مقدار کمی از آکالوویدها در فرآورده‌ها موجود است، نقش آن‌ها نیز جای پرسش دارد. تصور می‌شود ترکیب انسان‌ها والپوتربیات‌ها و احتمالاً ترکیبات محلول در آب خالص تا کنون به عنوان نقش عمدۀ در اثرهای آرامبخشی سنبل الطيب شناسایی نشده‌اند. اثرهای ضدافسردگی سنبل الطيب با استفاده از عصاره متابولی ریشه‌های *V. fauriei* ۷ مشخص شد. با توجه به آزمون شناختی اجباری این گیاه اثر ضدافسردگی قوی در موش داشت. α -کسیل الكل از خانواده انسان، یک جزء فعال جدا شده بود. با مقادیر 30 mg/kg داخل صفاقی α -کسیل الكل اثری شبیه ایمی پرامین، داروی ضدافسردگی معمول ایجاد نمود. کسانول (kessanol) و سیکلوکسیل استات، هم فعالیت ضدافسردگی نشان دادند. کسیل گلیکول و کسیل گلیکول دی استات این اثر را نشان ندادند.



Kessanol

۳ - ۴ - شلی عضلانی اسکلتی
 ایزووالترات و والترات (والپوتربیات‌ها) و همچنین والرانون (Valerenone) جزء اسانس جدا شده از سنبل‌الطیب مکزیکی باعث توقف انقباض‌های ریتمیک ایلئوم در خوکچه هندی در آزمایش‌های درون‌تنی با مقدار مصرف ۲۰mg/kg شد. محققان همچنین نشان دادند همین ترکیب‌ها به علاوه‌ی هیدرووالترات جدا شده از سنبل‌الطیب باعث شلی بافت ایلئوم خوکچه هندی تحریک شده توسط کارباکول در آزمایش‌های برون‌تنی می‌شود. آن‌ها نتیجه گرفتند که این ترکیب‌ها در غلظت‌های ۴-۱۰ و ۵-۱۰ مول اثرهای تأثیرگذار بر عضله دارند.

۵ - فارماکوکینتیک

در یک مطالعه فارماکوکینتیک والریان به دنبال تجویز انسانی بررسی شد. به دنبال تجویز تک دوز ۶۰۰mg والریان، فارماکوکینتیک اسید والرنیک اندازه‌گیری شد. غلظت‌های اسید والرنیک حداقل برای ۵ ساعت به دنبال تجویز آن اندازه‌گیری گردید. نیمه عمر دفعی این ماده حدوداً ۱ ساعت بود. نویسنده‌گان این مطالعه پیشنهاد نمودند براساس کاربرد قابل انتظار سنبل‌الطیب (اثرهای سداتیو) و براساس فارماکوکینتیک گزارش شده قبلی، مقدار مصرف دارو ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت قبل از خواب، مناسب است.

۶ - عوارض و سمیت

۱ - ۶ - سیستم تولید مثل

به این موضوع از نظر تئوری به علت اثرهای

در حین اعمال آزمون استرس روانی فشار عصبی کمتری گزارش شد. آمادگی رفتاری در عمل آزمون استاندارد استرس روانی بین گروه‌ها بین دو زمان تغییر نکرد. اختلاف معنی‌داری در فشار خون، ضربان قلب یا فشار عصبی گزارش شده توسط افراد در گروه کنترل وجود نداشت.

کونن و اووالد (Cohnen and Oswald) طی مطالعه‌ای اثرهای سنبل‌الطیب، پروبرانولول و اثر هر دو آن‌ها را بر فعال کردن، آمادگی و خلق داوطلبان سالم تحت حالت‌های استرس اجتماعی بررسی نمودند. نتایج این مطالعه دارای ابهام بود و در سال ۱۹۸۸ منتشر شد.

آندرتینی (Andreatini) و همکاران اثر عصاره والریان (والپوتربیات‌ها) را در یک مطالعه تصادفی، موازی، دوسوکور کنترل شده با دارونما در بیماران با اختلال اضطرابی عمومی بررسی نمودند. بعد از ۲ هفته از زمان شیستشیوی دارو، ۳۶ بیمار با اختلال اضطرابی عمومی، بهطور تصادفی در یکی از گروه‌های پی‌آیند برای ۴ هفته تحت درمان قرار گرفتند: والپوتربیات‌ها، با مقدار مصرف روزانه میانگین $81/3\text{mg}$ ؛ دیازپام با مقدار مصرف روزانه میانگین $6/5\text{mg}$ یا دارونما. در گروه والپوتربیات‌ها عامل روانی درجه‌بندی اضطراب هامیلتون به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. با این وجود، طبق آنالیز اصلی مقایسه گروه‌ها بر مبنای نمره کل درجه‌بندی اضطراب هامیلتون، نتایج منفی می‌باشد. نتیجه‌گیری کلی این مطالعه پیشنهاد می‌نماید که اثر بالقوه والپوتربیات‌ها بر نشانه‌های اضطراب وجود دارد ولی حجم نمونه افراد هر گروه ($n=12$) پایین است و این نتایج باید مقدماتی در نظر گرفته شود.

خاص والپوتوتیات عصاره‌گیری شده از ریشه *V. officinalis* فعالیت ضدآریتمی و توانایی اتساع شریان‌های کرونر را در آزمایش‌های حیوانی نشان داد. اثر اینوتروپیک مثبت و کرونوتروپیک منفی هم مشاهده شد.

عصاره الكلی ریشه *V. officinalis* اثرهای پایین‌آورنده فشارخون در رت‌ها، گربه‌ها و سگ‌ها نشان داده است.

۳-۶- سمیت سلولی

اثرهای والترات، دی‌هیدرووالترات و دی‌اکسیدو- دی‌هیدرووالترات، روی محیط کشت سلول‌های کبدی رت بررسی شد. والترات باعث مرگ ۵۰ درصد جمعیت سلولی در غلظت ۵۰µM شد. دی‌اکسیدو- دی‌هیدرو والترات و دی‌هیدرووالترات همین سمیت را با دو برابر مقدار مصرف نشان دادند. والترات همچنین قوی ترین مهارکننده سنتز DNA و پروتئین بود. این نتایج مکانیسم علت سمیت کبدی سنبل‌الطيب را پیشنهاد می‌کند.

۴- گزارش‌های موردی سمیت

چهار مورد صدمه کبدی طولانی در خانم‌ها به دنبال مصرف داروهای گیاهی حاوی سنبل‌الطيب گجهت برطرف کردن استرس، گزارش شده است. خانمی ۱۸ ساله در تلاش چهت خودکشی، بین ۴۰ و ۵۰ کپسول (حاوی ۱۸/۸-۲۳/۵g) پودر ریشه سنبل‌الطيب را خورد بود. این بیمار از خستگی، درد انقباض شکمی، فشار بر سینه، لرزش دست‌ها و پاها و گیجی ۳۰ دقیقه بعد از خوردن دارو شکایت داشت. او ۳ ساعت بعد از خوردن دارو در واحد فوریت‌های پزشکی پذیرش شد. علایم حیاتی او شامل فشار خون ۱۱۱/۶۴mmHg، ضربان ۷۲

احتمالی سنبل‌الطيب بر انقباض‌های رحمی خانم‌های حامله توجه شده ولی به دنبال مصرف عمده مقدار مصرف بیش از ۲-۵ گرم سنبل‌الطيب در ۳ مورد از خانم‌های حامله در هفتنه‌های ۳-۱۰ هیچ‌گونه مشکلی گزارش نگردید. از مادری که مقدار مصرف بیش از حد سنبل‌الطيب (۳ گرم)، فنوباربیتال، گلوتومید، آموباربیتال و پرومتوازین در هفته بیستم حاملگی استفاده کرده بود، کودکی عقب افتاده ذهنی به دنیا آمد ولی همین زن ۲ سال بعد باز هم با مصرف بیش از حد گلوتومید، آموباربیتال و پرومتوازین (ولی بدون سنبل‌الطيب) کودک عقب افتاده ذهنی دیگری به دنیا آورد.

اثر *V. officinalis* بر رت‌ها و بچه‌هایشان بررسی شده، مخلوطی از والپوتوتیات‌ها به صورت خوراکی به رت‌های ماده برای ۳۰ روز با مقادیر مصرف ۱۲/۶ و ۲۴mg/kg تجویز شد. هر مقدار مصرف و دارونما به ۱۰ رت تجویز شد. هیچ‌گونه تغییری در متوسط طول سیکل استروس (دوره قابلیت آبستن شدن) یا تعداد مراحل استروس در دوره ۳۰ روزه مشاهده نشد. مخلوط والپوتوتیات یا دارونما همچنین به ۴۰ رت حامله با مقدار مصرف مذکور از روز ۱ تا ۱۹ حاملگی تجویز شد. سنبل‌الطيب خطر سمتی جنینی یا بدريختی خارجی را افزایش نداد. با این وجود، آزمایش‌های داخلی افزایش معنی‌دار در تعداد جنین‌ها که تأخیر در استخوان‌سازی داشتند با مقادیر مصرف ۱۲ و ۲۴mg/kg نشان داد. هیچ‌گونه تغییرات نمو در بچه‌های رت‌ها بعد از درمان در دوران حاملگی مشاهده نشد.

۲- سیستم قلبی - عروقی

تحقیقات داروشناسی با استفاده از فرآکسیون

شد. عالیم و نشانه‌ها بهبود یافت و سه روز بعد از جراحی تثبیت شد. داروی بیمار به لورازپام و سپس با مقادیر مصرف کاهنده کلونازپام تغییر کرد. بیمار ۷ روز بعد از جراحی مرخص شد و تا ۵ ماه وضعیت ثابتی داشت. علت دیگر نارسایی قلب با بروند ده بالا رد شد اما به علت چندین مشکل پزشکی وضعیت بعد از جراحی و داروهای تجویزی، علت نشانه‌های بیمار نامشخص است. نویسنده‌گان این گزارش موردنی عنوان نمودند بنزودیازپین‌ها سندروم محرومیت سنبل‌الطیب در رت را کاهش می‌دهند.

۷ - تداخل‌های دارویی

دو عصاره الکلی سنبل‌الطیب باعث تقویت زمان خواب حاصل از پنتوباریتال در موش شدند. عصاره آبی تهیه شده از *V. officinalis* به طور واپسی به مقدار مصرف باعث افزایش زمان خواب تیوپنیتال در رت شد. براساس این مطالعه‌ها حیوانی، مطالعه‌ها دیگر بروون‌تنی اثر سنبل‌الطیب بر انتقال عصبی ناقل عصبی GABA و همچنین مجموعه گزارش‌های موردنی، انتظار می‌رود حداقل سنبل‌الطیب با باریتورات‌ها، الكل، بنزودیازپین‌ها و دیگر مضعف‌های CNS اثرهای افزایشی داشته باشد.

سنبل‌الطیب استعداد افزایش داروهایی را که توسعه آنزیم سیتوکروم P450 3A4 (CYP3A4) را متابولیزه می‌شوند، دارد. در مطالعه‌ها بروون‌تنی نشان داده شده که سنبل‌الطیب اثر مهاری بر CYP3A4 دارد. یک مطالعه تحقیقاتی بالینی نشان داد که مقادیر مصرف کم تا متوسط

در دقیقه، تعداد تنفس ۱۴ در دقیقه و دمای بدن ۳۷/۶ بود. آزمایش فیزیکی به جز میدریاز (6mm دوطرفه) قابل توجه نبود. الکتروکاردیوگراف، شمارش کامل خونی، آزمایش‌های شیمی شامل آزمون‌های عملکرد کبدی طبیعی بود. غربالگری سمشناسی برای ماری جوانا مثبت بود که این بیمار ۲ هفته قبل استفاده کرده بود. او مصرف هر چیزی را انکار کرد. بعد از مصرف دو مقدار مصرف زغال فعال، نشانه‌های بیمار طی ۲۴ ساعت به وضعیت اول برگشت.

به دنبال قطع ناگهانی ریشه عصاره سنبل‌الطیب در مردی ۵۸ ساله که مقدار مصرف ۵۳۰-۲۰۰۰mg چهار بار در روز به عنوان ضداضطراب و خواب‌آور برای چندین سال مصرف می‌کرد، نشانگان محرومیت توصیف شده است. نشانه‌های محرومیت شامل تاکیکاردی سینوسی تا ۱۵۰ ضربه در دقیقه، لرزش و هذیان بعد از بهبودی از بیهوشی عمومی به دنبال بیوپسی باز ندول روی بود. تاریخچه پزشکی شامل بیماری شریان کرونر، افزایش فشار خون و نارسایی احتقانی قلب با حجم ضربه‌ای ۳۵-۳۰ درصد بود. این بیوپسی با چندین نوبت عدم اشباع شدن اکسیژن پیچیده شد و بعد از لوله‌گذاری این بیمار تجربه تاکیکاردی، کاهش دفع ادرار و افزایش نیاز به اکسیژن نشان داد. علی‌رغم تجویز نالوکسان، نشانه‌ها بدتر شدند. کاترگذاری نارسایی قلبی با بروند ده بالا نشان داد. در این زمان، مصاحبه اعضای خانواده نشان داد که این بیمار سابقه مصرف طولانی سنبل‌الطیب داشته است. چون سندروم محرومیت به والریان مشکوک بود، میدارولام به میزان ۱ میلی‌گرم در ساعت تجویز

ناشی از اضطراب تأیید کرده است. در استرالیا، سنبل الطيب به عنوان جزء فعال در دسته‌بندی محصولات فهرست شده اداره مواد دارویی است. در بلژیک مصرف قسمت‌های زیرزمینی، عصاره پودر و تنور سنبل الطيب به عنوان آرام‌بخش سنتی مجاز می‌باشد.

كميسيون E آلمان سنبل الطيب را به عنوان داروی خواب‌آور و آرام‌بخش جهت درمان اختلال‌های خواب و بی‌قراری و آشفتگی ناشی از اضطراب تأیید کرده است.

شاخه محافظت بهداشتی کانادا محصولات حاوی سنبل الطيب را به صورت ماده منفرد به شکل قرص، کپسول، پودر، عصاره، تنور، قطره یا کیسه چای ریشه خشک شده خام جهت اعمال اثرهای خواب‌آوری و سداتیوی مجاز می‌داند. در بریتانیا سنبل الطيب در فهرست «دفتر کل فروش عمومی» قرار گرفته است.

منابع

- ۱- نصیری اصل م. صادق نیاچ ر. حسینزاده (ترجمان). فرآورده‌های گیاهی: داروشناسی بالینی و سمشناسی^{۲۱} (TS Tracy. Kingston). مشهد: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۱۳۹۰: ۷۵-۸۹.
- ۲- کمیته تدوین فارماکوپه ایران. فارماکوپه گیاهی ایران. تهران: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۸۱: ۴۵۶-۴۶۵.
- ۳- امین غ. متداول‌ترین گیاهان دارویی سنتی ایران. تهران: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۱۳۸۷: ۱۳۸-۱۸۲.

سنبل الطيب به طور معنی‌داری موجب مهار CYP 3A4 نمی‌شود، گرچه مصرف عصاره آن با مقدار مصرف ۱۰۰ mg در روز موجب افزایش غلظت آلپرازولام تا ۱۹ درصد می‌گردد. بنابراین، عاقلانه است بیماران، داروهایی که سوبسترانی CYP 3A4 می‌باشند، مانند لوواستین، کتونازول، ایترکونازول، فکسوفنادین، آلپرازولام، تریازولام و داروهای شیمی درمانی مختلف را با احتیاط مصرف نمایند.

۸- تولید مثل

اطلاعاتی در مورد اثرهای بالقوه سنبل الطيب روی عملکرد تولید مثل جنسی زنان موجود نمی‌باشد. با این وجود، گزارش شده که سنبل الطيب اثری بر نازایی مردان ندارد.

۹- وضعیت قانونی

سنبل الطيب به عنوان داروی رسمی در فارماکوپه آمریکا تا سال ۱۹۳۶ و در National Formulary انگلستان تا سال ۱۹۴۶ وجود داشته است. اخیراً هیأت مشورتی فارماکوپه آمریکا استفاده از سنبل الطيب را به علت عدم دلایل علمی کافی و نتایج متناقض توصیه نمی‌کند. آن‌ها تحقیق بیشتر را تشویق می‌کنند. سنبل الطيب از نظر FDA عموماً به عنوان طعم‌دهنده نوشابه و غذا، سالم محسوب می‌شود. کمیسیون E آلمان سنبل الطيب را به عنوان داروی خواب‌آور و آرام‌بخش جهت درمان اختلال‌های خواب و بی‌قراری و آشفتگی