



سنبل الطیب (والرین)

دکتر فراز مجاب

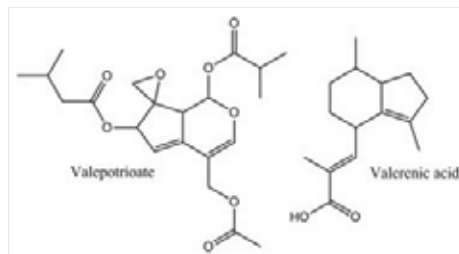
گروه فارماکونوزی دانشکده داروسازی دانشکده علوم پزشکی شهید بهشتی

۱ - تاریخچه

بریدگی‌ها، زخم‌ها و آکنه به کار می‌رود. کاربردهای این گیاه در طب سنتی چین شامل درمان سردرد، بی‌حسی ناشی از بیماری‌های روماتیسمی، سرماخوردگی، مشکلات قاعدگی، کوفتگی و ضرب‌دیدگی می‌باشند. اثرهای دارویی سنبل الطیب را به اجزای اسانس، منوترپن‌ها و الپوتریات‌ها و سزکویی‌ترین‌ها (مانند اسید والرینیک) نسبت می‌دهند. برخی از این ترکیبات اثر مستقیم بر مغز دارند و اسید والرینیک با مهار آنزیم تخریب‌کننده GABA در مغز باعث اثر آرامبخشی می‌شود.

سنبل الطیب (یا والرین) با نام علمی *Valeriana officinalis* گیاهی پایا با ساقه‌های توخالی شیاردار و برگ‌های سبز دندان‌دار می‌باشد. گل‌های سفید، صورتی کمرنگ یا قرمز آن از خرداد تا شهریور پدیدار می‌گردند. سنبل الطیب در دمای معتدل آمریکای شمالی، آسیای غربی و اروپا اغلب در زمین‌های اطراف رودخانه با خاک مرطوب تا ارتفاع ۱ تا ۱/۵ متر رشد می‌کند.

ریزوم عمودی و ریشه‌های چسبیده به سنبل الطیب، 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 اسانس، اسید ایزووالریک 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 به صورت مطالعه متقاطع بررسی 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 سنبل الطیب را به اجزای اسانس، مونوترپن‌ها و الپوترپن‌ها و سزکویی‌ترین‌ها (مانند اسید والرینیک) نسبت می‌دهند.

سنبل الطیب به صورت 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 به خصوص 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.

به خاطر 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 سنبل الطیب با دارونما مقایسه شد. تفاوت معنی‌داری از نظر آماری بین دو گروه در این مطالعه کوچک وجود نداشت. نویسندگان 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

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

۳- فرآورده‌های موجود

ریشه و ریزوم سنبل الطیب خام، خشک گردیده و به همان صورت جهت تهیه عصاره استفاده می‌شود. سنبل الطیب به صورت کپسول، قرص، محلول خوراکی یا چای در دسترس است. سنبل الطیب هم‌چنین به صورت خارجی به‌عنوان ماده افزودنی به آب حمام تجویز می‌شود.

۴- اثرهای داروشناسی / سم‌شناسی

۱-۴- بی‌خوابی

در چندین مطالعه اثرهای سنبل الطیب بر خواب بررسی شده است. دوناس (Donath) و همکاران مطالعه‌ای تصادفی، دوسو کور، کنترل شده با دارونما و متقاطع جهت بررسی کوتاه مدت (تک دوز) و بلندمدت (۲ هفته‌ای با مقادیر چندگانه) اثرهای عصاره سنبل الطیب بر ساختار و کیفیت خواب انجام دادند. اختلاف معنی‌داری بین گروه سنبل الطیب 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 سنبل الطیب را بر کیفیت خواب نشان دادند. ۴۰۰ میلی‌گرم عصاره آبی ریشه سنبل الطیب خشک شده با انجماد، با قرص‌های (سنبل الطیب ۶۰mg و عصاره گل

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 می‌باشد. مطالعه دوسو کور کنترل شده با دارونمای دیگری در هشت داوطلب از کارمندان و خانواده آن‌ها انجام گرفت. این افراد گزارش کرده بودند که «معمولاً در به خواب رفتن مشکل دارند». زمان تأخیر به خواب رفتن توسط پایش فعالیت و پرسشنامه اندازه‌گیری شد. پژوهشگران با ۴۵۰mg عصاره سنبل‌الطیب کاهش کم (۷ دقیقه) اما معنی‌دار زمان به خواب رفتن را گزارش نمودند. بهبودی بیشتر با مقادیر ۹۰۰mg 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 درجه‌بندی ۹ قسمتی ذهنی، کیفیت خواب، زمان به خواب رفتن و عمق خواب بهبود یافت. در کارآزمایی عینی‌تر به‌صورت دوسو کور و کنترل شده با دارونما، اثر مقادیر ۴۵۰ و ۹۰۰ میلی‌گرم عصاره آبی سنبل‌الطیب بر دو گروه داوطلب سالم جوان (۲۱-۴۴ ساله) در خانه و محل آزمایشگاه بررسی شد. اثر سنبل‌الطیب بر خواب با استفاده از پرسشنامه و ثبت فعالیت حرکتی شبانه در دو گروه بررسی گردید. اثرهای سنبل‌الطیب بر خواب داوطلبان در آزمایشگاه هم‌چنین با استفاده از پلی‌سومنوگرافی و آنالیز طیفی EEG خواب بررسی شد. هر دو گروه اثرهای خواب‌آور ملایم سنبل‌الطیب را نشان دادند. با این وجود سودمندی سنبل‌الطیب از نظر آماری فقط بر خواب خانه

معنی‌دار بود.

در مطالعه دوسو کور کنترل شده با دارونما و متقاطع فرآورده حاوی ۴۰۰mg ریشه سنبل‌الطیب که به‌طور عمده حاوی سزکوبی‌ترین‌های بود بر کیفیت ذهنی خواب طبق درجه‌بندی سه نقطه‌ای بررسی شد. افراد شرکت‌کننده در مطالعه ۲۷ بیمار که پشت سر هم در یک درمانگاه پزشکی جهت بررسی مشکلات خواب و خستگی شرکت کرده و علاقمند به شرکت در تحقیق بودند، انتخاب شدند. بهبودی در کیفیت خواب در گروه سنبل‌الطیب از نظر آماری معنی‌دار بود. طبق درجه‌بندی سنبل‌الطیب 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 خواب‌آور سنتی 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 (۱۳۵mg عصاره خشک *V. officinalis*) در ۱۴ خانم سالمند با مشکلات خواب با استفاده از دستگاه پلی‌سومنوگرافی در یک مطالعه به‌خصوص با طراحی مناسب بررسی شد. ویژگی‌های 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 شرکت‌کننده در مطالعه نباید مشکلات پزشکی، روانی یا وابسته به وزن در مشکل خواب آن‌ها دخیل می‌بود و باید وضعیت سلامتی طبیعی برای سن مربوط داشته باشند. دو هفته قبل از مطالعه مصرف آرامبخش‌ها، خواب‌آورها و دیگر

داروهای فعال بر CNS قطع شده بود. از نظر مصرف مورفین، بنزودیازپین‌ها، باریتورات‌ها و آفتامین 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 450 mg عصاره آبی، سنبل‌الطیب اثرهای خواب‌آور خفیف دارد. این اثر از طریق اثر بر خواب Non-REM در بیماران با کاهش SWS صورت می‌گیرد. بر خلاف بنزودیازپین‌ها، سنبل‌الطیب اثر نامطلوبی بر خواب SWS یا REM ندارد و به نظر نمی‌رسد باعث کابوس شبانه یا خماری شود. مطالعه‌ها با طراحی مناسب جهت بررسی بی‌طرفانه سنبل‌الطیب لازم است. نتایج مطالعه‌ها حیوانی منعکس‌کننده داده‌های بالینی است. خواص آرام‌بخشی (عصاره آبی خشک شده *V. officinalis*) بر اساس کاهش حرکات خودبه‌خودی و افزایش زمان خواب‌القاء شده توسط تیوپنتال مستند شده، با این وجود این اثرهای به مقدار جزئی کمتر از دیازپام و کلرپرومازین بود. هیچ‌گونه اثر ضدتشنجی مشاهده نشد.

هندریکس (Hendriks) و همکاران چندین جزء اسانس (به‌دست آمده با روش تقطیر با بخار آب *V. officinalis*) را روی موش آزمایش کردند. اسانس، فراکسیون هیدروکربنی آن، فراکسیون اکسیژنی آن والرانون والرئال والرینیک اسید و ایزواوژنیل - ایزووالرات با مقادیر مصرف مختلف

در محدوده 1600 mg/kg - 50 و برای هر مقدار مصرف سه موش به‌صورت داخل صفاقی تزریق شدند. موش‌ها بین ۱۵ و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق جهت نشانه‌های مختلف شامل تحریک یا تضعیف CNG، ضدردی، فعالیت سمپاتومیمتیکی با سمپاتولیتیکی و انبساط یا انقباض عروق تحت نظر قرار گرفتند. نتیجه‌گیری شد که اجزای اسانس به‌خصوص والرینیک اسید یا والرئال که در فراکسیون اکسیژنی وجود دارند دارای اثر آرام‌بخشی و یا شل‌کنندگی 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 پنتوباریتال مقایسه کردند. این اثرهای والرینیک اسید بر فعالیت حرکتی خودبه‌خودی و زمان خواب‌القاء شده با پنتوباریتال هم‌چنین بررسی شد. والرینیک اسید شبیه پنتوباریتال باعث کاهش کارآیی در هر دو آزمون گردید. این نویسندگان نتیجه گرفتند که اسید والرینیک شبیه پنتوباریتال فعالیت مضعف CNS دارد. والرینیک اسید هم‌چنین باعث کاهش فعالیت حرکتی خودبه‌خودی و طولانی شدن زمان خواب‌القاء شده توسط پنتوباریتال می‌شود. اثرهای مقدار مصرف - پاسخ والرینیک اسید هم‌چنین توسط این پژوهشگران مشاهده شد. با مقدار مصرف 50 mg/kg کاهش فعالیت حرکتی خودبه‌خودی رخ داد، با مقدار مصرف 100 mg/kg موش به حالت آتاکسی (ناهماهنگی حرکتی) در آمد و سپس بی‌حرکت باقی ماند. اسپاسم عضلانی با مقادیر مصرف 200 mg/kg - 150 و تشنج با مقادیر 400 mg/kg رخ داد و به‌دنبال آن، مرگ در ۶ تا

۳۳۹ | بی‌دریی ۳۳۹
۳۱۹۳۶

از ۷ موش طی ۲۴ ساعت مشاهده شد. اثر آرام‌بخشی به‌طور عمده از طریق میانجی عصبی مهار GABA صورت می‌گیرد. اگر چه مکانیسم اثر والرین به‌عنوان داروی کمکی خواب کاملاً شناخته نشده ولی احتمالاً مرتبط با مهار آنزیم تخریب‌کننده GABA می‌باشد. دی‌هیدرووالترات، هیدروکسی‌والرینیک اسید، عصاره هیدروالکلی حاوی ۰/۸ درصد اسید والرینیک، عصاره لیپیدی، عصاره آبی از عصاره هیدروالکلی و عصاره آبی دیگری از *V. officinalis* برای آزمایش برون تنی 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 آن جایی که اسید هیدروکسی والرینیک (سزکویی‌ترین اسانس) و دی‌هیدرووالترات (یک والپوتریات) اثر قابل توجهی نشان ندادند، پژوهشگران نتوانستند ماده اختصاصی مسؤوول 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 برون 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 خلاف عصاره‌های آبی و هیدروالکلی نمی‌باشد. پژوهشگران سپس سعی نمودند ترکیب‌های دیگر

عصاره را که جایگزین $[3H]$ muscimol می‌شوند، مشخص نمایند. هر دو اسید آمینه گلوتامات و گلوتامین موجود در عصاره آبی اثر مهارتی کمی روی اتصال $[3H]$ muscimol داشتند. با این وجود، گلوتامین قادر است از سد خونی - مغزی (BBB) عبور کند و توسط پایانه‌های عصبی بازجذب و در اعصاب گابارژیک به GABA تبدیل شود. بنابراین، گلوتامین می‌تواند مسؤوول 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 به‌خاطر اینکه احتمالاً با مقادیر کم از سد خونی - مغزی عبور می‌کند، نمی‌تواند توجیه‌گر اثرهای آرام‌بخشی سنبل‌الطیب باشد. با این وجود، مقدار GABA موجود در عصاره آبی، جهت تأثیر 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 سیناپتوزوم را پیشنهاد می‌کند. در این پژوهش تلاشی جهت مشخص نمودن جزء فعال عصاره آبی مسؤوول این اثرهای انجام نشده است.

جزء تضعیف‌کننده CNS سنبل‌الطیب هنوز نامشخص است. با این حال تاکنون، سه جزء فعال آن مشخص شده، اسانس، حاوی سزکویی‌ترین‌ها و منوترپین‌ها، استرهای غیرگلیکوزیدی ایریدویدی (والپوتریات‌ها) و مقادیر کمی آلكالوئید می‌باشد. والپوتریات‌ها ترکیبات ناپایداری می‌باشند و به سهولت توسط دما و رطوبت هدرولیز می‌شوند. به‌علاوه والپوتریات‌ها محلول در آب نمی‌باشند و عصاره‌های

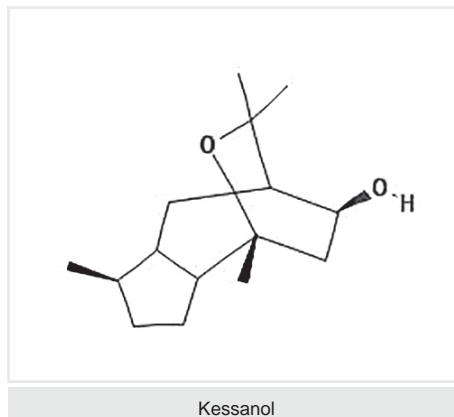
عصاره ۳۰ درصد اتانولی ریشه سنبل الطیب ژاپنی همچنین به طور معنی‌داری در آزمون شنای اجباری در رت نسبت به دارونما اثر ضدافسردگی نشان داد. کسپیل گلیکول دی استات در آزمون شنای اجباری هم اثرهای ضدافسردگی نشان داد. هر دو ماده سنبل الطیب هیپوترمی ناشی از زرپین را برعکس نمودند که مبین اثر ضدافسردگی سنبل الطیب از طریق بازجذب میانجی‌های عصبی منوآمین همانند ضدافسردگی‌های سنتی می‌باشد.

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

۲-۴ - اضطراب

برخی از مطالعه‌ها اثر سنبل الطیب را بر اضطراب بررسی کرده‌اند. کروپلی (Cropley) و همکاران اثر کاوا یا سنبل الطیب را بر استرس فیزیولوژیکی متوسط التقاء 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 الطیب مقدار مصرف استاندارد ۷ روزه گیاه دریافت نمودند. در گروه سنبل الطیب 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 والپوتریات‌ها به‌صورت خوراکی کاملاً جذب نمی‌شوند. بنابراین، نقش کلیدی شان در اثر سنبل الطیب زیر سؤال است، چون مقدار کمی از آکالوئیدها در فرآورده‌ها موجود است، نقش آن‌ها نیز جای پرسش دارد. تصور می‌شود ترکیب اسانس‌ها والپوتریات‌ها و احتمالاً ترکیبات محلول در آب خالص تا کنون به‌عنوان نقش عمده در اثرهای آرام‌بخشی سنبل الطیب شناسایی نشده‌اند. اثرهای ضدافسردگی سنبل الطیب با استفاده از عصاره متانولی ریشه‌های *V. fauriei* مشخص شد. با توجه به آزمون شنای اجباری این گیاه اثر ضدافسردگی قوی در موش داشت. α - کسپیل الکل از خانواده اسانس، یک جزء فعال جدا شده بود. با مقادیر ۳۰ mg/kg داخل صفاقی α - کسپیل الکل اثری شبیه ایمی پرامین، داروی ضدافسردگی معمول ایجاد نمود. کسانول (kessanol) و سیکلوکسپیل استات، هم‌فعالیت ضدافسردگی نشان دادند. کسپیل گلیکول و کسپیل گلیکول دی‌استات این اثر را نشان ندادند.



۳-۴ - شلی عضلانی اسکلتی

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

۵ - فارماکو کینتیک

در یک مطالعه فارماکو کینتیک والرین به دنبال تجویز انسانی بررسی شد. به دنبال تجویز تک دوز ۶۰۰ mg والرین، فارماکو کینتیک اسید والرینیک اندازه‌گیری شد. غلظت‌های اسید والرینیک حداقل برای ۵ ساعت به دنبال تجویز آن اندازه‌گیری گردید. نیمه عمر دفعی این ماده حدوداً ۱ ساعت بود. نویسندگان این مطالعه پیشنهاد نمودند براساس کاربرد قابل انتظار سنبل‌الطیب (اثرهای سداتیو) و براساس فارماکو کینتیک 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 به‌علت 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 اسوالد (Cohnen and Oswald) طی مطالعه‌ای اثرهای سنبل‌الطیب، پروپرانولول 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 والرین (والپوتریات‌ها) را در یک مطالعه تصادفی، موازی، دوسو کور کنترل شده با دارونما در بیماران با اختلال اضطرابی عمومی بررسی نمودند. بعد از ۲ هفته از زمان شستشوی دارو، ۳۶ بیمار با اختلال اضطرابی عمومی، به‌طور تصادفی در یکی از گروه‌های پی‌آیند برای ۴ هفته تحت درمان قرار گرفتند؛ والپوتریات‌ها، با مقدار مصرف روزانه میانگین ۸۱/۳ mg؛ دیازپام با مقدار مصرف روزانه میانگین ۶/۵ mg یا دارونما. در گروه والپوتریات‌ها 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 والپوتریات‌ها بر نشانه‌های اضطراب وجود دارد ولی حجم نمونه افراد هر گروه (n= ۱۲) پایین است و این نتایج باید مقدماتی در نظر گرفته شود.

خاص والپوتریات عصاره گیری شده از ریشه *V. officinalis* فعالیت ضدآریمی و توانایی اتساع شریان های کرونر را در آزمایش های حیوانی نشان داد. اثر اینوتروپیک مثبت و کرونوتروپیک منفی هم مشاهده شد.

عصاره الکلی ریشه *V. officinalis* اثرهای پایین آورنده فشارخون در رت ها، گربه ها و سگ ها نشان داده است.

۳ - ۶ - سمیت سلولی

اثرهای والتیرات، دی هیدرووالتیرات و دی اکسیدو - دی هیدرووالتیرات، روی محیط کشت سلول های کبدی رت بررسی شد. والتیرات باعث مرگ ۵۰ درصد جمعیت سلولی در غلظت $5\mu\text{M}$ شد. دی اکسیدو - دی هیدرو والتیرات و دی هیدرووالتیرات همین سمیت را با دو برابر مقدار مصرف نشان دادند. والتیرات هم چنین قوی ترین مهار کننده سنتز DNA و پروتئین بود. این نتایج مکانیسم علت سمیت کبدی سنبل الطیب را پیشنهاد می کند.

۴ - ۶ - گزارش های موردی سمیت

چهار مورد صدمه کبدی طولانی در خانم ها به دنبال مصرف داروهای گیاهی حاوی سنبل الطیب جهت برطرف کردن استرس، گزارش شده است. خانمی ۱۸ ساله در تلاش جهت خودکشی، بین ۴۰ و ۵۰ کپسول (حاوی ۲۳/۵g - ۱۸/۸) پودر ریشه سنبل الطیب را خورده بود. این بیمار از خستگی، درد انقباض شکمی، فشار بر سینه، لرزش دست ها و پاها و گیجی ۳۰ دقیقه بعد از خوردن دارو شکایت داشت. او ۳ ساعت بعد از خوردن دارو در واحد فوریت های پزشکی پذیرش شد. علایم حیاتی او شامل فشار خون $111/64\text{mmHg}$ ، ضربان ۷۲

احتمالی سنبل الطیب بر انقباض های رحمی خانم های حامله توجه شده ولی به دنبال مصرف عمدی مقدار مصرف بیش از ۵-۲ گرم سنبل الطیب در ۳ مورد از خانم های حامله در هفته های ۱۰-۳ هیچ گونه مشکلی گزارش نگردید. از مادری که مقدار مصرف بیش از حد سنبل الطیب (۳ گرم)، فنوباریتال، گلوتمید، آموباریتال و پرومتازین در هفته بیستم حاملگی استفاده کرده بود، کودکی عقب افتاده ذهنی به دنیا آمد ولی همین زن ۲ سال بعد با هم با مصرف بیش از حد گلوتمید، آموباریتال و پرومتازین (ولی بدون سنبل الطیب) کودک عقب افتاده ذهنی دیگری به دنیا آورد.

اثر *V. officinalis* بر رت ها و بچه هایشان بررسی شده، مخلوطی از والپوتریات ها به صورت خوراکی به رت های ماده برای ۳۰ روز با مقادیر مصرف $12/6$ و 24mg/kg تجویز شد. هر مقدار مصرف و دارونما به ۱۰ رت تجویز شد. هیچ گونه تغییری در متوسط طول سیکل استروس (دوره قابلیت آبستن شدن) یا تعداد مراحل استروس در دوره ۳۰ روزه مشاهده نشد. مخلوط والپوتریات یا دارونما هم چنین به ۴۰ رت حامله با مقدار مصرف مذکور از روز ۱ تا ۱۹ حاملگی تجویز شد. سنبل الطیب خطر سمیت جنینی یا بدریختی خارجی را افزایش نداد. با این وجود، آزمایش های داخلی افزایش معنی دار در تعداد جنین ها که تأخیر در استخوان سازی داشتند با مقادیر مصرف ۱۲ و 24mg/kg نشان داد. هیچ گونه تغییرات نمو در بچه های رت ها بعد از درمان در دوران حاملگی مشاهده نشد.

۲ - ۶ - سیستم قلبی - عروقی

تحقیقات داروشناسی با استفاده از فراکسیون

در دقیقه، تعداد تنفس ۱۴ در دقیقه و دمای بدن ۳۷/۶ بود. آزمایش فیزیکی به جز میدریاز (۶mm 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 ۲۰۰۰-۵۳۰ mg چهار بار در روز به‌عنوان ضد اضطراب و خواب‌آور برای چندین سال مصرف می‌کرد، نشانگان محرومیت توصیف شده است. نشانه‌های محرومیت شامل تکیکاردی سینوسی تا ۱۵۰ ضربه در دقیقه، لرزش و هذیان بعد از بهبودی از بیهوشی عمومی به‌دنبال بیوپسی باز نودول ریوی بود. تاریخچه پزشکی شامل بیماری شریان کرونر، افزایش فشار خون و نارسایی احتقانی قلب با حجم ضربه‌ای ۳۰-۳۵ درصد بود. این بیوپسی با چندین نوبت عدم اشباع شدن اکسیژن پیچیده شد و بعد از لوله‌گذاری این بیمار تجربه تکیکاردی، کاهش دفع ادرار و افزایش نیاز به اکسیژن نشان داد. علی‌رغم تجویز نالوکسان، نشانه‌ها بدتر شدند. کاتترگذاری نارسایی قلبی با برون‌ده بالا نشان داد. در این زمان، مصاحبه اعضای خانواده نشان داد که این بیمار سابقه مصرف طولانی سنبل‌الطیب داشته است. چون سندروم محرومیت به والرین مشکوک بود، میدازولام به میزان ۱ میلی‌گرم در ساعت تجویز

شد. علائم و نشانه‌ها بهبود یافت و سه روز بعد از جراحی تثبیت شد. داروی بیمار به لورازپام و سپس با مقادیر مصرف کاهش‌دهنده کلونازپام تغییر کرد. بیمار ۷ روز بعد از جراحی مرخص شد و تا ۵ ماه وضعیت ثابتی داشت. علت دیگر نارسایی قلب با برون‌ده بالا رد شد اما به‌علت چندین مشکل پزشکی وضعیت بعد از جراحی و داروهای تجویزی، علت نشانه‌های بیمار نامشخص است. نویسندگان این گزارش موردی 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* به‌طور وابسته به مقدار مصرف باعث افزایش زمان خواب تیوپنتال در رت شد. براساس این مطالعه‌ها حیوانی، مطالعه‌ها دیگر برون‌تنی اثر سنبل‌الطیب بر انتقال عصبی ناقل عصبی GABA و هم‌چنین مجموعه گزارش‌های موردی، انتظار می‌رود حداقل سنبل‌الطیب با باربیتورات‌ها، الکل، بنزودیازپین‌ها و دیگر مضعف‌های CNS اثرهای افزایشی داشته باشد.

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

ناشی از اضطراب تأیید کرده است. در استرالیا، سنبل الطیب به عنوان جزء فعال در دسته بندی محصولات فهرست شده اداره مواد دارویی است. در بلژیک مصرف قسمت های زیرزمینی، عصاره پودر و تنتور سنبل الطیب به عنوان آرام بخش سنتی مجاز می باشد.

کمیسیون E آلمان سنبل الطیب را به عنوان داروی خواب آور و آرام بخش جهت درمان اختلال های خواب و بی قراری و آشفتگی ناشی از اضطراب تأیید کرده است.

شاخه محافظت بهداشتی کانادا محصولات حاوی سنبل الطیب را به صورت ماده منفرد به شکل قرص، کپسول، پودر، عصاره، تنتور، قطره یا کیسه چای ریشه خشک شده خام جهت اعمال اثرهای خواب آوری و سدا تیوی مجاز می داند. در بریتانیا سنبل الطیب در فهرست «دفتر کل فروش عمومی» قرار گرفته است.

منابع

- ۱- نصیری اصل م. صادق نیا ح. ر. حسین زاده ح (ترجمان). فرآورده های گیاهی: داروشناسی بالینی و سم شناسی. (TS Tracy. Kingston)^{RL} 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: ۴۶۵-۴۵۶.
- ۳- امین غ. متداولترین گیاهان دارویی سنتی ایران. تهران: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۱۳۸۷: ۱۳۸-۱۸۲.

سنبل الطیب به طور معنی داری موجب مهار CYP 3A4 نمی شود، گرچه مصرف عصاره آن با مقدار مصرف ۱۰۰mg در روز موجب افزایش غلظت آلپرازولام تا ۱۹ درصد می گردد. بنابراین، عاقلانه است بیماران، داروهایی که سوبسترای CYP 3A4 می باشند، مانند لوواستاتین، کتوکونازول، ایتراکونازول، فکسوفنادین، آلپرازولام، تریازولام و داروهای شیمی درمانی مختلف را با احتیاط مصرف نمایند.

۸- تولید مثل

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

۹- وضعیت قانونی

سنبل الطیب 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 الطیب را به علت عدم دلایل علمی کافی و نتایج متناقض توصیه نمی کند. آن ها تحقیق بیشتر را تشویق می کنند. سنبل الطیب از نظر FDA عموماً به عنوان طعم دهنده نوشابه و غذا، سالم محسوب می شود. کمیسیون E آلمان سنبل الطیب را به عنوان داروی خواب آور و آرام بخش جهت درمان اختلال های خواب و بی قراری و آشفتگی