

بررسی اثرات ضد اضطرابی قطره گیاه گل ساعتی در اختلال اضطراب فراگیر در مقایسه با اگزاپیام در یک کارآزمایی بالینی دو سر کور

محسن وزیریان^{۱*}، آذین خزائلی^۲، حمیدرضا نقوی^۳، شاهین آخوندزاده^۴

۱- دستیار روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دستیار فوق تخصصی روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- استادیار اعصاب و روان، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- استادیار پژوهش فارماکولوژی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

* آدرس مکاتبه: تهران، میدان هفت تیر، خیابان مفتح شمالی، خیابان نوری اسفندیاری، پلاک

۴۵

کدپستی: ۱۵۷۵۷ تلفن: ۸۸۲۷۸۹۴ پست الکترونیک: vazirian_mohsen@yahoo.com

چکیده

اختلال اضطراب فراگیر یک بیماری شایع و مزمن در دسته اختلالات اضطراب است که رنج و ناراحتی چشمگیری برای مبتلایان ایجاد کرده و ممکن است باعث افت عملکرد در زمینه‌های گوناگون زندگی فرد شود. بنزودیازپین‌ها داروی انتخابی در درمان این اختلال می‌باشند که مصرف آنها به خاطر عوارض جانبی و نیز خطر وابستگی با مشکلاتی روبرو است. از سویی دیگر در طب سنتی، برای گیاه گل ساعتی خواص ضد اضطرابی قایل هستند که در پژوهشهای نوین نیز شواهدی در تأیید آن به دست آمده است. لذا از آنجا که برای این داروی گیاهی عوارض شدید کمتری ذکر شده است و نیز در ایران به راحتی در دسترس و قابل کشت می‌باشد، یک کارآزمایی بالینی دو سر کور کنترل شده بر روی ۳۶ بیمار که براساس DSM-IV مبتلا به اختلال اضطراب فراگیر بودند و به طور سرپایی به درمانگاه بیمارستان روزبه مراجعه کرده بودند، صورت گرفت. شدت علائم براساس مقیاس سنجش همیلتون برای اضطراب (HAM-A) اندازه‌گیری شد و نیز بیماران از نظر وجود فهرستی از عوارض احتمالی دارویی بررسی شدند. به یک گروه قطره گل ساعتی (۴۵ قطره در روز) و قرص دارونما و به گروه دیگر قطره دارونما و قرص اگزاپیام، روزانه ۳۰ میلی‌گرم تجویز شد. این درمان به مدت ۴ هفته ادامه یافت.

در انتهای دوره مشخص گردید که عصاره گیاه گل ساعتی به اندازه اگزاپیام در کاهش علائم اضطرابی مؤثر است و هیچ تفاوت معنی‌داری بین این دو شیوه درمان دیده نشد. اما اگزاپیام شروع اثر سریعتری داشت. از سویی دیگر، مشکلات بیشتری در رابطه با اختلال عملکرد شغلی در افرادی که اگزاپیام دریافت می‌کردند دیده شد. در نتیجه عصاره گیاه گل ساعتی یک درمان مؤثر اختلال اضطراب فراگیر می‌باشد و بروز کمتر نقص عملکرد شغلی ناشی از آن نسبت به اگزاپیام می‌تواند یک مزیت محسوب شود.

گل واژگان: اضطراب فراگیر، گل ساعتی، اگزاپیام

مقدمه

اختلال اضطراب فراگیر (Generalized Anxiety Disorder-GAD) بیماری شایع و مزمنی است که بیماران مبتلا می‌بایست برای مدت‌های طولانی و بلکه مادام‌العمر دارو مصرف نمایند. داروهای انتخابی در درمان GAD از دسته بنزودیازپین‌ها می‌باشند که عوارض جانبی آنها مشکلات عدیده‌ای برای بیماران به وجود می‌آورند. به خصوص برطرف نمودن رخوت و وابستگی به آنها مشکل آفرین می‌باشد. همچنین مسأله هزینه دارو درمانی نیز قابل اهمیت است. از سوی دیگر گیاه گل ساعتی از مهمترین داروهای گیاهی است که به طور سنتی در نقاط مختلف جهان جهت درمان اضطراب مصرف می‌شود و شواهد موجود نشان می‌دهد که برخی از ترکیبات عصاره آن دارای خواص ضد اضطرابی هستند.

بنابراین چنانچه بتوان از عصاره این گیاه در درمان GAD یعنی اختلالی که علامت اصلی آن اضطراب است بهره جست، این امر هم به جهت فقدان عوارض شدید دارویی و هم به خاطر هزینه کمتر می‌تواند بسیار مفید واقع شود. از سوی دیگر مواد اولیه ساخت این دارو (گیاه گل ساعتی) در کشور موجود است و حتی عصاره آن در بازار دارویی کشور در دسترس می‌باشد. در ضمن، این مطالعه می‌تواند کوششی در راستای پژوهش‌های علمی در مورد خواص دارویی گیاهان باشد که احتمالاً نویدبخش داروهای با دسترسی آسانتر، هزینه‌ای پایین تر و اثرات نامطلوب کمتر خواهد بود.

هدف اصلی ما در این مطالعه، مقایسه نتیجه درمانی قطره گیاه گل ساعتی با یک داروی بنزودیازپین کلاسیک (اگزازپام) در اختلال اضطراب فراگیر بوده است. دو هدف دیگری که دنبال کرده‌ایم، مقایسه اثرات ناخواسته قطره گیاه گل ساعتی و اگزازپام و نیز مقایسه شروع اثر قطره گیاه گل ساعتی با اگزازپام بوده است.

این مطالعه شامل دو پیش فرض بود: یکی آن که قطره گیاه گل ساعتی خاصیت درمانی در اختلال اضطراب فراگیر دارد و دیگر این که عوارض

ناخواسته قطره گیاه گل ساعتی در مقایسه با اگزازپام کمتر است.

مروری بر متون

جهت بیان اهمیت موضوع در ابتدا به اختلال اضطراب فراگیر و عوارض داروهای شایع مورد مصرف در این اختلال یعنی بنزودیازپین‌ها اشاره و پس از آن مطالبی در خصوص گیاه گل ساعتی و کاربردهای آن ارایه شده است. در انتها به شرح پژوهش‌های مرتبط با گیاه گل ساعتی خواهیم پرداخت.

اختلال اضطراب فراگیر

اگر چه اضطراب به عنوان یک علامت تشخیص روانپزشکی قدمتی دیرینه دارد اما اصطلاح اختلال اضطراب فراگیر، اولین بار به عنوان یک معیار تشخیصی در سومین ویرایش کتابچه تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-III) و بالاخره در سال ۱۹۹۴ با آخرین اصلاحات در DSM-IV معرفی گردید.

معیارهای تشخیصی DSM-IV در مورد اختلال اضطراب فراگیر

الف) اضطراب و نگرانی مفرط (انتظار توأم با تشویش) به خاطر چند واقعه یا فعالیت (نظیر عملکرد شغلی یا تحصیلی) که حداقل به مدت شش ماه در اکثر روزها بروز نماید.

ب) فرد احساس کند تسلط بر این نگرانی دشوار است.

پ) اضطراب و نگرانی مزبور حداقل با سه مورد از علائم شش گانه زیر همراه باشد (به طوری که لااقل برخی از این علائم در شش ماه گذشته در اکثر روزها وجود داشته باشد).

نکته: در بچه‌ها فقط یکی از این موارد کافی است:

- بی‌قراری یا احساس دلواپسی
- خستگی زود رس

- دشواری در تمرکز یا احساس کار نکردن مغز (mind going blank)
- تحریک پذیری (irritability)
- تنش عضلانی
- به هم خوردن خواب (دشواری در به خواب رفتن یا حفظ تداوم خواب، یا خوابیدن توأم با بی‌قراری و عدم رضایت)

ت) اضطراب و نگرانی مذکور به دلیل خصایص مربوط به اختلالی در محور I پیدا نشده باشد، مثلاً اضطراب یا نگرانی فرد به خاطر پیدایش حمله پانیک (چنان که در اختلال پانیک چنین است)، خجالت کشیدن از جمع (چنان که در جمعیت هراسی چنین است)، آلوده شدن (چنان که در اختلال وسواسی - اجباری چنین است)، وجود شکایات متعدد جسمی (چنان که در خود بیمار انگاری چنین است) نباشد و صرفاً در حین اختلال استرس پس از سانحه (Post Traumatic Stress Disorder) هم پیدا نشود.

ث) اضطراب و نگرانی یا علائم جسمی مذکور رنج و عذابی ایجاد کرده باشد که به لحاظ بالینی چشمگیر و یا کارکردهای اجتماعی، شغلی یا سایر حوزه‌های مهم کارکرد فرد را مختل کرده باشند.

ج) علائم مزبور ناشی از اثرات مستقیم جسمی یک ماده (مثل مواد مورد سو مصرف یا داروها) یا یک بیماری طبی عمومی (مثل پرکاری تیروئید) نباشد و صرفاً در حین یک اختلال خلقی، یک اختلال روانی و یا یک اختلال نافذ رشد هم پیدا نشود.

GAD بیماری شایعی (۳ تا ۸ درصد در سال) می‌باشد. GAD احتمالاً شایعترین اختلالی است که همزمان با سایر اختلالات روانی ظاهر می‌شود. نسبت زن به مرد در این اختلال حدود دو به یک است. سن شروع GAD را به سختی می‌توان تعیین کرد، چون اکثر بیماران می‌گویند از وقتی به یاد می‌آورند، مضطرب بوده‌اند. شیوع مادام‌العمر آن در ایالات متحده آمریکا بین ۱/۴ تا ۶/۶ درصد تخمین زده شده است.

علت GAD معلوم نیست و احتمالاً گروه ناهمگونی از بیماران را در بر می‌گیرد. عوامل زیستی و روانی - اجتماعی احتمالاً با هم مؤثر واقع می‌شوند. مواد القا کننده همچون لاکتات سدیم تزریقی یا CO₂ استنشاقی بسیار کمتر از آنچه در اختلال پانیک دیده می‌شود، منجر به ایجاد حملات پانیک در مبتلایان به GAD می‌شوند.

این بیماران دچار کاهش پاسخدهی دستگاه خودکار (اتونوم) به استرس و بازگشت آهسته‌تر این دستگاه به سطوح طبیعی پیش از استرس، کاهش مختصر حساسیت گیرنده‌های آدرنژیک و تنظیم غیرطبیعی ترشح هورمون رشد و تغییر بازخورد مهاری گلوکوکورتیکوئیدها می‌گردند. به نظر می‌رسد دستگاه سروتونرژیک در GAD به شکل غیرطبیعی تنظیم شده است.

اگر چه شواهد کمی از ناهنجاری کمپلکس گیرنده مرکزی گابا در GAD موجود است اما اثربخشی زیاد بنزودیازپین‌ها در بهبود GAD حاکی از درگیری سیستم گابائژژیک در این اختلال است. احتمال درگیری سیستم‌های مرتبط با گلوتامات و کوله‌سیتوکینین نیز مطرح شده است. در یک مطالعه با PET (Positron Emission Tomography) کاهش سرعت سوخت و ساز در عقده‌های قاعده‌ای و ماده سفید مغز در مبتلایان به GAD دیده شده است. مطالعات الکتروانسفالوگرافی (EEG) نیز ناهنجاری‌های مختلفی را گزارش کرده‌اند.

به نظر می‌رسد که GAD مؤلفه وراثتی داشته باشد. اگر چه نمی‌توان آن را به راحتی کمی و قابل اندازه‌گیری نمود. حدود ۲۵ درصد از بستگان درجه اول مبتلایان به GAD نیز دچار GAD می‌باشند و میزان همگامی در دو قلوهای تک تخمکی حدود سه برابر همگامی دو قلوهای دو تخمکی می‌باشد.

در مکتب شناختی - رفتاری تأکید بر این است که GAD در واقع واکنش بیمار به خطراتی است که به غلط تصور می‌نماید، تهدیدش می‌کنند و در مکتب روانکاری این فرضیه مطرح است که اضطراب، علامتی از تعارض‌های حل نشده ناخودآگاه است.



بنزودیازپین‌ها بالا است. حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد از کل بیماران به این داروها پاسخ نمی‌دهند.

شایع‌ترین عارضه بنزودیازپین‌ها، خواب آلودگی است که تقریباً در ۱۰ درصد موارد دیده می‌شود و بیماران را در معرض خطر تصادف با ماشین و ابزارهای مکانیکی قرار می‌دهد. برخی بیماران نیز دچار سرگیجه و عدم تعادل می‌شوند. جدی‌ترین عارضه زمانی است که سایر رخوت‌زاهای دستگاه CNS (مثل الکل) همزمان با بنزودیازپین‌ها مصرف شوند که در نتیجه باعث خواب‌آلودگی شدید و حتی ضعف تنفسی می‌گردد.

نواقص شناختی خفیف، افزایش متناقض‌گونه در پرخاشگری و واکنش‌های حساسیتی از عوارض نادر این داروها می‌باشند. برخی داده‌ها حاکی از تراژون بودن بنزودیازپین‌ها است. به علاوه مصرف آنها در سه ماهه سوم بارداری می‌تواند عامل نشانگان قطع مصرف (withdrawal) در نوزاد باشد. پیدایش نشانگان قطع مصرف در مصرف کنندگان بنزودیازپین‌ها به مدت مصرف دارو، مقدار مصرف دارو، سرعت قطع تدریجی و نیمه عمر آن بستگی دارد. در حدود پنجاه درصد از بیماران برخی از خصایص این نشانگان را نشان می‌دهند که شامل اضطراب، تحریک‌پذیری، بی‌خوابی، خستگی، سردرد، درد یا کوفتگی عضلانی، لرزش، تعریق، سرگیجه، اشکال تمرکز، تهوع، کاهش اشتها، افسردگی و ناهنجاریهای ادراکی است.

بوسپیرون (buspirone) که یک آگونیست نسبی گیرنده $5HT_{1A}$ است، جایگزین احتمالی بنزودیازپین‌ها در درمان GAD خواهد بود (اگر چه بیشتر در کاهش علائم شناختی GAD مؤثر بوده است تا در کاهش علائم جسمی آن). به علاوه بیماران درمان شده با بنزودیازپین‌ها ممکن است به درمان با بوسپیرون جواب ندهند، چون بوسپیرون برخی اثرات غیر اضطراب‌زای بنزودیازپین‌ها (همچون شل‌کردن عضلات و احساس سرخوشی) را ندارد. عیب عمده بوسپیرون کندی شروع اثر آن است (دو تا سه هفته وقت لازم است تا اثرات آن ظاهر شود).

علائم عمده GAD شامل: اضطراب، تنش حرکتی، پرکاری دستگاه خودکار و مترصد بودن از نظر شناختی (cognitive vigilance) می‌باشند. بیمار دچار GAD معمولاً به خاطر علائم جسمی سرعاً پزشک عمومی یا متخصص داخلی می‌رود. در هر حال اغلب اختلال طبی خاصی پیدا نمی‌شود و از اینجا به بعد مراجعه به پزشک صورت‌های مختلفی پیدا می‌کند. برخی از بیماران بالاخره به روانپزشک مراجعه می‌کنند اما برخی دیگر باز هم با پزشکان دیگر مشورت می‌نمایند.

به دلیل بالا بودن میزان بروز ابتلای همزمان به سایر اختلالات روانی در بیماران دچار GAD، سیر بالینی و پیش‌آگهی این اختلال را به سختی می‌توان پیش‌بینی کرد. این اختلال در بسیاری از مواقع می‌تواند مادام‌العمر شود. ۲۵ درصد افراد، نهایتاً دچار اختلال پانیک می‌شوند و درصد زیاد دیگری نیز احتمال دارد به اختلال افسردگی عمده مبتلا گردند.

مؤثرترین درمان بیماران مبتلا به GAD، احتمالاً ترکیبی از رهیافتهای روان درمانی، دارو درمانی و درمانهای حمایتی است. رهیافتهای عمده روان درمانی در مورد GAD عبارتند از: رهیافت شناختی - رفتاری و رهیافت مبتنی بر بینش. ولی تاکنون داده چندان در مورد ارجحیت نسبی این رهیافتهای بر یکدیگر در دست نیست.

درمان دارویی GAD را به مدت شش تا دوازده ماه لازم می‌دانند. اما برخی شواهد حاکی از آن است که این درمان باید دراز مدت و چه بسا مادام‌العمر باشد.

بنزودیازپین‌ها داروی انتخابی مرسوم برای درمان مبتلایان به GAD هستند. مقدار متوسط ۱۵ و ۲۵ میلی‌گرم دیازپام روزانه (در مقادیر منقسم) جهت از بین بردن اغلب علائم در ۷۰ درصد بیماران دچار GAD کافی است. تحمل به اثرات رخوت‌زای بنزودیازپین‌ها به سرعت ایجاد می‌شود اما اثرات ضد اضطرابی در طول درمان باقی می‌ماند. با این وجود میزان عود بیماری پس از قطع مصرف

ضداضطرابی و سمیت آن صورت گرفته است [۱۵-۶]. فلاونوئیدها (flavonoids) از مهمترین مواد موجود در گیاه گل ساعتی هستند که خواص فارماکولوژیک را دارا می‌باشند.

از جمله مهمترین آنها چریزین (chrysin) است که خواص متنوعی دارد. از جمله با مهار آروماتیزاسیون، مانع تبدیل تستوسترون به استروژن و دی هیدروکسی تستوسترون (DHT) می‌شود و در نتیجه سطح تستوسترون را بالا می‌برد. لذا فرم خالص شده آن در بدنسازی کاربرد دارد [۱۶ و ۱۷]. همچنین در مطالعات جانوری متعدد، یک آگونیست گیرنده بنزودیازپینی می‌باشد [۲۰-۱۸]. دو گزارش به مسمومیت با فرآورده‌های حاوی عصاره گیاه گل ساعتی اشاره نموده است. اگر چه هیچ یک از این دو گزارش کاملاً مستند نیستند، اما می‌توان نتیجه گرفت که تجویز این عصاره گیاهی باید صرفاً با نظر پزشک و پس از بررسی‌های تشخیصی لازم صورت پذیرد [۲۱ و ۲۲].

تا به حال تنها یک پژوهش بر روی انسان در مورد خواص ضداضطرابی گیاه گل ساعتی آن هم در ترکیب با پنج عصاره گیاهی دیگر صورت پذیرفته است که حاکی از اثر بخشی این گیاه در درمان اختلال انطباقی با خلق مضطرب بوده است.

مواد و روشها

نوع مطالعه

مطالعه از نوع تحلیلی و به صورت کارآزمایی بالینی دو سر کور با نمونه گیری تصادفی است (Double Blind Randomized Clinical Trial).

جمعیت مورد مطالعه

الف) تعریف: جامعه مورد مطالعه گروهی از بیماران مبتلا به اختلال اضطراب فراگیر بودند که به طور سرپایی به درمانگاه بیمارستان روزبه مراجعه نمودند و طی یک مصاحبه ساختار نیافته با در نظر

مهار کننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین (SSRIs) ممکن است به طور همزمان و به ویژه در بیماران افسرده همزمان مؤثر باشند. عیب عمده آنها به ویژه فلوکستین، احتمال افزایش گذرای اضطراب است. شروع اثرات ضد اضطراب آنها دو تا سه هفته طول می‌کشد.

از داروهای دیگری همچون داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای و چهارحلقه‌ای، آنتاگونیست‌های گیرنده بتاآدرنرژیک و داروهای ضد هیستامینی نیز در درمان GAD استفاده شده است. اگر چه اثر بخشی آنها کمتر از داروهای فوق‌الذکر بوده است [۱ و ۲].

گیاه گل ساعتی (*Passiflora incarnata*)

گیاه گل ساعتی از خانواده passifloraceae با بیش از ۴۰۰ گونه، گیاهی خزنده و چند ساله بومی نواحی گرمسیری و نیمه گرمسیری جنوب ایالات متحده آمریکا، مکزیک و آمریکای مرکزی و جنوبی است که تنها گونه‌های محدودی از آن نظیر *P. incarnata* و *P. caerulea*، خاصیت دارویی دارند. این گیاه در طب سنتی بومیان آمریکای شمالی و آرتک‌های مکزیک مرسوم بوده است و توسط فاتحان اسپانیایی به اروپا آورده شده و در اروپا نیز به عنوان یکی از اجزای تشکیل دهنده اغلب داروهای آرامبخش به کار رفته است. گل ساعتی چون مخدر و اعتیادآور نیست به صورت چای، قرص و قطره به تنهایی یا به همراه سایر گیاهان نظیر والرین و کراتاگوس مصرف می‌شود و کاربرد آن در اختلالات خواب، بی‌قراری، تحریک‌پذیری و اضطراب به تایید سازمان‌های معتبری همچون SCOP, British Herbal Compendium, کمیسیون E و German Standard Licences رسیده است [۳، ۴ و ۵].

از تاریخچه کاشت این گیاه در ایران اطلاع چندانی در دست نیست، اما چندی است که با نام قطره پاسی‌پی (Passipay) توسط کارخانه ایران‌داروک روانه بازار دارو شده است [۵].

در سالهای اخیر پژوهش‌های زیادی در مورد مواد مؤثر موجود در این گیاه و نیز خواص



شد که اختلاف دو گروه معنی‌دار نبود (two-tailed $p = 0.6678$, $d.f. = 34$, $t = 0.4329$). ترکیب جنسی دو گروه در جدول شماره ۲ مشخص شده است. برای مقایسه دو گروه از نظر جنس یک Chi-square test انجام شد که تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود.

(two sided $p = 1.000$, $d.f. = 1$, Chi-square statistic (with Yates correction) = 0.0000)

مکان و زمان انجام مطالعه

مطالعه در درمانگاه بیمارستان روزبه برای مدت ۹ ماه (خرداد الی بهمن ماه ۷۹) انجام گرفت.

روش جمع آوری داده‌ها

طی یک مصاحبه ساختار یافته، نمره هر بیمار در مقیاس سنجش همیلتون برای اضطراب (HAM -A) به همراه ارزیابی عوارض جانبی دارویی در روزهای ۰، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ به دست آمد. سپس این داده‌ها به رایانه منتقل شد.

روش اجرای طرح

پس از عصاره‌گیری و تهیه فرمولاسیون اولیه قطره و تهیه دارونما در پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی، تعدادی از بیماران سرپایی مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان روزبه که تشخیص GAD برایشان گذارده شده بود، با در نظر گرفتن معیارهای ورود و حذف، انتخاب شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از بیماران، آنان به روش جایگزینی تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی در دو گروه ۱ و ۲ قرار گرفتند.

بیماران گروه یک تحت درمان با قطره گل ساعتی (۱۵ قطره سه بار در روز) + قرص دارونما سه بار در روز و گروه دو تحت درمان با دارونما (۱۵ قطره سه بار در روز) + قرص اگزاپام (۱۰ میلی‌گرم، سه بار در روز) قرار گرفتند. البته این مطالعه نسبت به درمانگر و بیماران، دو سر کور بود.

در روزهای ۰، ۴، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ کارآزمایی بالینی، نمره هر بیمار در مقیاس سنجش همیلتون

گرفتن معیارهای ورود و خروج، انتخاب و با کسب رضایت‌نامه کتبی، آگاهانه وارد تحقیق شدند.

ب) معیارهای ورود و حذف

معیارهای ورود

- ۱- ابتلا به اختلال اضطراب فراگیر بر اساس معیارهای DSM-IV
- ۲- شدت خفیف تا متوسط بیماری (HAM-A بین ۱۴ تا ۲۸)

۳- سن بیمار بین ۱۸ تا ۵۵ سال

۴- اخذ رضایت‌نامه کتبی از بیمار

معیارهای حذف

- ۱- خانم باردار یا شیرده
- ۲- استفاده از دارو در دو هفته گذشته
- ۳- ابتلا به اختلال بارز دیگری در محور I (همچون اختلالات روانی، اختلالات عمده خلقی، سو مصرف مواد)
- ۴- ابتلا به اختلالات عضوی برجسته از نظر بالینی

پ) حجم نمونه و روش نمونه‌گیری: تعداد بیماران انتخاب شده ۳۶ نفر بود که به روش جایگزینی تصادفی (randomization) در یکی از دو گروه ۱ و ۲ قرار گرفتند. این کار توسط استاد مشاور صورت گرفت. درمانگر نسبت به آن آگاه نبوده و نحوه اجرا به صورت روش دو سر کور بوده است.

ت) مشخصات دموگرافیک

جنس: ۲۰ نفر (۵۶ درصد) از بیماران زن و ۱۶ نفر (۴۴ درصد) مرد بودند که ۲ مرد و ۲ زن از مطالعه خارج شدند.

سن: محدوده سنی بیماران ۱۹ تا ۴۷ سال و سن متوسط آنان ۳۲/۶ سال بود.

ث) مقایسه دو گروه از نظر سن و جنس: ترکیب

سنی بیماران در دو گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. برای مقایسه دو گروه از نظر سن یک آزمون t نمونه‌های مستقل (unpaired t test) انجام

نموده بودند و دارای معیارهای ورود و فاقد معیارهای حذف بودند، به طریق جایگزینی تصادفی وارد دو گروه ۱۸ نفره شدند. ۲ بیمار از گروه یک و ۲ بیمار از گروه دو، دوره درمانی را به دلیل عدم همکاری (non-compliance) به پایان نرساندند و لذا از مطالعه خارج شدند. ۱۶ بیمار متعلق به گروه یک و ۱۶ بیمار متعلق به گروه دو بودند.

شماره افراد/گروه درمانی	گروه ۱	گروه ۲
۱	۲۳	۴۶
۲	۲۹	۲۰
۳	۴۴	۳۶
۴	۳۰	۲۲
۵	۳۲	۳۴
۶	۲۲	۴۰
۷	۲۹	۳۸
۸	۳۵	۳۲
۹	۳۶	۴۷
۱۰	۴۲	۴۷
۱۱	۱۹	۳۰
۱۲	۲۴	۲۴
۱۳	۳۷	۲۷
۱۴	۳۱	۲۸
۱۵	۲۶	۴۰
۱۶	۳۷	۳۴
۱۷	۳۹	۳۲
۱۸	۴۲	۲۱

جدول شماره ۱- ترکیب سنی دو گروه

گروه یک "قرص دارونما+قطره کل ساعتی" و گروه دو "قرص اگزازپام+قطره دارونما"

گروه جنس درمانی	مرد		زن		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد درصد
گروه ۱	۸	٪۲۲	۱۰	٪۲۸	۱۸ ٪۵۰
گروه ۲	۸	٪۲۲	۱۰	٪۲۸	۱۸ ٪۵۰
جمع	۱۶	٪۴۴	۲۰	٪۵۶	۳۶ ٪۱۰۰

جدول شماره ۲- ترکیب جنسی دو گروه

گروه یک "قرص دارونما+قطره کل ساعتی" و گروه دو "قرص اگزازپام+قطره دارونما"

الف) مقایسه اثرات درمانی

برای اضطراب به دست آمد و سپس هر کدام از بیماران از نظر وجود فهرستی از عوارض جانبی دارویی احتمالی مورد بررسی قرار گرفتند.

داده‌های حاصله به رایانه منتقل شد و با استفاده از روش‌های آماری به شرحی که متعاقباً توضیح داده خواهد شد، مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

۱- ارزیابی میزان تغییر میانگین نمره مقیاس همیلتون برای اضطراب از میزان پایه با انجام آنالیز واریانس مکرر (ANOVA) به همراه two-tailed post hoc tukey mean comparison test صورت گرفت.

۲- برای مقایسه نتیجه دو گروه (مقایسه HAM-A دو گروه) در روزهای مشابه از یک unpaired student's t-test به همراه two-sided p value استفاده شد. نتایج به صورت Mean ± SEM نشان داده شد. تفاوت هنگامی که P < ۰/۰۵ بود، معنی‌دار در نظر گرفته شد.

۳- مقایسه اطلاعات دموگرافیک و عوارض جانبی دارویی بین دو گروه با انجام Pearson Chi-square صورت پذیرفت.

مشکلات و محدودیتها

۱- مهمترین مشکل اجرایی طرح، یافتن بیماران داوطلب منطبق بر معیارهای ورود، با توجه به محدودیت زمانی این مطالعه بود.

۲- ضرورت به ۶ نوبت مراجعه در عرض چهار هفته برای هر بیمار منجر به عدم همکاری چهار بیمار و در نتیجه خروج آنها از طرح شد.

نتایج

در این پژوهش ۳۶ بیمار مبتلا به GAD که به طور سرپایی به درمانگاه بیمارستان روزبه مراجعه

در روزهای ۴، ۷ و ۱۴ میانگین نمرات HAM-A برای گروه گیاه گل ساعتی بالاتر از گروه دیازپام بود. تفاوت‌های بین دو شیوه درمانی در روز ۴ معنی‌دار بود ($p = 0.008, d.f. = 30, t = 2.842$). با این وجود پس از روز ۴، تفاوت‌های بین دو گروه (دو شیوه درمانی) در طول درمان معنی‌دار نبود.

ب) مقایسه عوارض جانبی

تعدادی از اثرات جانبی احتمالی مورد بررسی قرار گرفتند. اگر چه نقص کارکرد شغلی در گروه اگزازپام به نحو معنی‌داری بیشتر مشاهده شد ($P = 0.049$). اما تفاوت قابل توجهی بین دو گروه از نظر نیمرخ کلی عوارض جانبی وجود نداشت ($P = 0.831$) (جدول شماره ۳).

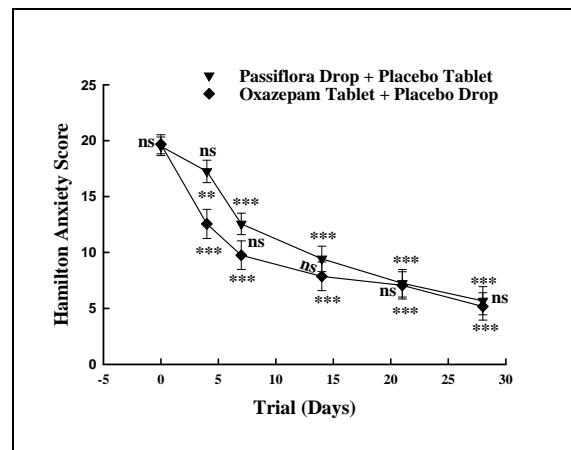
بحث

الف) بحث و نتیجه‌گیری کلی

بیمارانی که در گروه قطره گل ساعتی + قرص دارونما و در گروه قطره دارونما + قرص اگزازپام قرار داشتند از نظر متغیرهای مهم جنس و سن همگون (matched) بودند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تفاوت در نتایج درمانی و نقص عملکرد شغلی احتمالاً ناشی از دو شیوه مختلف درمان بوده است.

طبق اطلاعات حاصله، این پژوهش اولین کارآزمایی بالینی دو سر کور گیاه گل ساعتی در درمان GAD است. مهمترین یافته این پژوهش آن بود که عصاره گیاه گل ساعتی به اندازه اگزازپام در درمان GAD موثر است. هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو شیوه درمان در انتهای دوره درمانی دیده نشد. با این وجود، اگزازپام از روز ۴ به بعد اثرات معنی‌داری داشت اما عصاره گیاه گل ساعتی از روز ۷ چنین بود که احتمالاً نشان دهنده عملکرد سریعتر بنزودیازپین‌ها است. از سوی دیگر بروز کمتر نقص عملکرد شغلی می‌تواند یک مزیت مهم عصاره گیاه

Mean \pm SEM دو گروه در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. هیچ اختلاف معنی‌داری بین دو گروه در روز صفر (سطح پایه) در HAM-A مشاهده نشد ($p = 0.8769, d.f. = 30, t = 0.1563$). آنالیز واریانس مکرر تأثیر معنی‌داری از هر دو برنامه درمانی روی نمرات HAM-A را نشان داد.



▼ قطره گل ساعتی + قرص دارونما
◆ قرص اگزازپام + قطره دارونما
NS = غیر قابل ملاحظه است و معنی‌دار نیست
* = معنی‌دار است ($P < 0.05$)

شکل شماره ۱- میانگین نمرات HAM-A دو گروه

هر دو گروه مقایسه‌های Post hoc توسط روش Tukey بین نمرات پایه و نمرات در هفته چهارم، کاهش معنی‌دار نمرات را از سطح پایه نشان داد ($P < 0.001$). همچنین آزمون post hoc کاهش معنی‌دار از سطح پایه را از روز ۴ به بعد در دو گروه اگزازپام و از روز ۷ به بعد در گروه گیاه گل ساعتی نشان داد.

گل ساعتی باشد. اگر چه تفاوت معنی‌داری در نیمرخ کلی عوارض جانبی بین دو درمان مشاهده نشد. البته با توجه به حجم کم نمونه و نیز عدم وجود مطالعات مشابه قبلی باید نتایج این پژوهش را مقدماتی فرض کرد.

نتیجه‌گیری از یافته‌ها به طور خلاصه

۱- عصاره گیاه گل ساعتی در کاهش علائم اضطرابی GAD موثر است (اثبات فرضیه اول این مطالعه).

۲- اثرات اضطرابی آن قدری دیرتر از بنزودیازپین‌ها شروع می‌شود.

۳- عصاره گیاه گل ساعتی باعث نقص عملکرد شغلی کمتری نسبت به بنزودیازپین‌ها می‌شود. اگر چه در نیمرخ کلی عوارض تفاوتی با یکدیگر ندارند.

Complications	Passiflora Drop + Placebo Tablet					Placebo Drop + Oxazepam Tablet					P
	None	Mild	Moderate	Severe	Severe, Disabling	None	Mild	Moderate	Severe	Severe, Disabling	
Dizziness	9	3	4	0	0	8	3	4	1	0	0.787
Drowsiness	10	6	0	0	0	9	5	2	0	0	0.342
Confusion	12	4	0	0	0	12	3	1	0	0	0.565
Slurred Speech	16	0	0	0	0	16	0	0	0	0	None
Ataxia	14	1	1	0	0	12	3	1	0	0	0.562
Hyporeflexia	16	0	0	0	0	15	0	1	0	0	0.310
Respiratory depression	16	0	0	0	0	13	1	2	0	0	0.191
Dyspnea	16	0	0	0	0	14	0	2	0	0	0.144
Allergic reaction	14	1	1	0	0	13	2	1	0	0	0.831
Aggression	16	0	0	0	0	16	0	0	0	0	None
Disinhibition	16	0	0	0	0	16	0	0	0	0	None
Impairment of job performance	8	5	0	0	0	4	3	2	6	1	0.049

جدول شماره ۳- مقایسه عوارض جانبی در دو گروه

۳- انجام پژوهش‌هایی جهت بررسی عوارض جانبی عصاره گل ساعتی و خصوصاً اطمینان از کمتر بودن نقص عملکرد شغلی ناشی از آن که در صورت صحت این مطلب به کارگیری گیاه گل ساعتی و فرآورده‌های آن در بیماران که شغل‌های دقیق و حساسی دارند، بسیار مفید خواهد بود.

تقدیر و تشکر

در اینجا از زحمات بی‌دریغ دست‌اندرکاران پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی و نیز کارکنان محترم داروخانه بیمارستان روزبه که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند، سپاسگزاری می‌گردد.

منابع

1. Kaplan HI and Sadock BJ. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry*. 8th ed. Baltimore: William & Wilkins. USA. 1998, pp: 1448-63.
2. Sadock BJ. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins. USA. 2000, pp: 623-7, 993-4.

رد فرضیه دوم مطالعه به طور کلی و اثبات آن در مورد یک عارضه خاص یعنی نقص عملکرد شغلی).

ب) پیشنهادها

۱- انجام پژوهش‌هایی با حجم نمونه بیشتر، جهت بررسی اثرات ضد اضطرابی عصاره گل گیاه ساعتی در GAD و دیگر اختلالات با علایم عمده اضطرابی

۲- انجام پژوهش‌های طولانی مدت جهت بررسی بروز تحمل به اثرات ضد اضطرابی، وابستگی و علایم ترک احتمالی ناشی از عصاره گل گیاه ساعتی

۳. زرگری علی. گیاهان دارویی. چاپ ششم. مؤسسه انتشارات دانشگاه تهران. ۱۳۷۵. جلد دوم، صفحه ۳۷۴-۹.

4. Cauffield JS and fourdes HJ. Dietary supplements used in the treatment of depression, anxiety and sleep disorders. *Lippincotts Prim Care Pract*. 1999; 3:290-304.



5. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW and Rister RS. *The complete German commission E monographs- Therapeutic guide to herbal medicine*. Austin: American Botanical Council; Boston: Integrative Medicine Communications, USA. 1998, pp: 293- 5.
6. Bennati E. Identification by thin – Layer chromatography of liquid extract of *Passiflora incarnata*. *Boll. Chim. Farm.* 1967; 106: 756-60.
7. Goltzbach B and Rimpler H. Flavonoids from *Passiflora incarnata* L., *Passiflora quadrangularis* L. and *Passiflora pulchella* H. B. V. A Chromatographic study. *Planta Med.* 1968; 16: 1-7.
8. Bennati E and Fedeli E. Gas chromatography of fluid extract of *Passiflora incarnata*. *Boll. Chim. Farm.* 1968; 107: 716-20.
9. Bennati E. Quantitative determination of harmane and harmine in the extract of *Passiflora incarnata*. *Boll. Chim. Farm.* 1971; 110: 664 – 9.
10. Aoyagi N, Kimura R and Murata T. Studies on *Passiflora incarnata* dry extract. L. isolation of maltol and pharmacological action of maltol and ethyl maltol. *Chem. Pharm. Bull.* 1974; 22: 1008 – 13.
11. Pietta P, Manera E and Ceva P. Isocratic liquid chromatographic method for the simultaneous determination of *Passiflora incarnata* L. and *Crataegus monogyna* flavonoids in drugs. *J. Chromatogr.* 1986; 357: 233-7.
12. Menghini A and Mancini LA. TLC determination of flavonoid accumulation in clonal population of *Passiflora incarnata* L. *Pharmacol. Res. Commun.* 1988; Suppl 5: 113-6.
13. Li QM, Van den Heuvel H, Delorenzo O, Corthout J, Pieters LA, Vlietinck AJ and Claeys, M. Mass spectral characterization of C–glycosidic flavonoids isolated from a medicinal plant (*Passiflora incarnata*). *J. Chromatogr.* 1991; 562: 435-46.
14. Della Loggia R, Turbo A and Redalli C. Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them. *Rev. Neurol.* 1981; 51: 297-310.
15. Speroni E and Minghetti A. Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta Med.* 1988; 54: 488-91.
16. Raj Narayana K, Spiral Reddy M, Chaluvadi MR and Krishna DR. Bioflavonoids classification, pharmacological biochemical effects and therapeutic potential. *Int. J. Pharmacol.* 2001; 33:2-16.
17. Brown GA, Vukovich MD, Reifenrath TA, Uhl NL, Parsons KA, Sharp RL and Kings DS. Effects of anabolic precursors on serum testosterone concentrations and – adaptations to resistance training in young men. *Int. J. Nutr. Exp. Metab.* 2000; 10: 340 – 59.
18. Medina JH, Paladini AC, Wolfman C, Levi de Stein M, Clavo D, Diaz LE and Pena C. Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally–occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochem. Pharmacol.* 1990; 40: 2227 – 31.
19. Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F and Mdina JH. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1994; 47: 104.
20. Zanolli P, Avallone R and Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonids apigenin and chrysin. *Fitother.* 2000; Suppl: S117-S123.
21. Solbakken AM, Rorbakken G and Gunderse T. Nature medicine as intoxicant. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1997; 117: 1140-1.
22. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J. Toxicol.* 2000; 38: 6306.
23. Bouzin M, Bougerol T, Guitton B and Broutin, E. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1997; 11: 127-32.

