

## تأثیر مصرف والرین به عنوان مکمل در اختلال خلقی دو قطبی

مژگان جاریانی<sup>1</sup>، ماندانا ساکی<sup>2\*</sup>، کورش ساکی<sup>3</sup>، حمید احمدی<sup>4</sup>، معصومه روهنده<sup>4</sup>، محمد جواد طراحي<sup>5</sup>، فرهاد مومنی<sup>4</sup>

1) گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

2) گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

3) گروه روان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

4) کمیته تحقیق مرکز آموزشی درمانی اعصاب و روان نهم آباد

5) گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

تاریخ پذیرش: 87/11/15

تاریخ دریافت: 87/3/1

## چکیده

**مقدمه:** اقدام درمانی اصلی در اختلال دو قطبی دارو درمانی همراه با سایکوتراپی است. استفاده از درمان های مکمل و جایگزین در دهه اخیر افزایش داشته است. در مطالعات متعددی به تاثیر والرین در بی خوابی و کاهش اضطراب و افسردگی اشاره شده است. از آنجائی که مکانیسم اثر والرین در مغز مشابه بنزودیازپین ها است، می تواند با تقویت GABA سطح برانگیختگی مغزی را کاهش دهد. در این راستا بر آن شدیم مطالعه ای با عنوان تاثیر مصرف والرین به عنوان مکمل در اختلال خلقی دو قطبی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی اعصاب و روان انجام دهیم.

**مواد و روش ها:** مطالعه حاضر نوعی کارآزمایی بالینی است که در آن بیماران زن و مرد مبتلا به اختلال دو قطبی با محدوده سنی 18-75 سال مراجعه کننده به کلینیک اعصاب و روان، که تحت درمان دارویی قرار داشته و حداقل 3 ماه تثبیت کننده های خلق را دریافت کرده بودند ولی علیرغم درمان، علائم باقی مانده و Mania Rating Scale بالاتر یا مساوی 12 داشتند در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات پس از جمع آوری مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته های پژوهش:** میانگین نمره شدت علائم مانیا در بدو ورود به مطالعه در گروه والرین از 62/93 (انحراف معیار 15/21) به 41/38 (انحراف معیار 11/94) در ماه اول و 32/9 (انحراف معیار 9/57) در ماه دوم و در گروه کنترل از 70/97 (انحراف معیار 9/34) به 61/82 (انحراف معیار 12/04) در ماه اول و 56/05 (انحراف معیار 10/43) در ماه دوم کاهش یافت. میانگین تکرار علائم مانیا در بدو ورود در گروه والرین 67/3 و در گروه کنترل 76/7، در ماه اول 51/8 در گروه والرین و 71/22 در گروه کنترل و در ماه دوم در گروه والرین 39/7 و در گروه کنترل 64/2 بود.

آزمون آماری Repeted measures تفاوت معنی داری در نمرات شدت و تکرار علائم مانیا در دو گروه در بدو ورود به مطالعه نشان نداد. در حالی که تفاوت معنی داری در شدت و تکرار علائم مانیا و عملکرد بیماران قبل از مداخله درمانی و هفته های 4 و 8 (ماههای اول و دوم) بعد از شروع درمان مشاهده گردید ( $p < 0.01$ ).

**بحث و نتیجه گیری:** با توجه به یافته های تحقیق مبنی بر تاثیر والرین به عنوان مکمل در کنترل علائم مانیای مقاوم به درمان و تاثیر آن در بهبود عملکرد بیماران، پیشنهاد می شود جهت استفاده از درمان های مکمل تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود.

واژه های کلیدی: اختلال خلقی دو قطبی، والرین، بی خوابی، اضطراب

\*نویسنده مسئول: گروه پرستاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

## مقدمه

کننده به کلینیک اعصاب و روان است که تشخیص آن ها پس از مصاحبه بالینی توسط روانپزشک، بر اساس ملاک های تشخیصی DSMIVTR قطعی شده است. معیارهای ورود به مطالعه نداشتن بیماری جسمی، سابقه مصرف مواد مخدر و هم ابتلایی با سایر اختلالات روانپزشکی دیگر بود. نمونه های مورد مطالعه از بین بیمارانی که نمره پرسشنامه مانیک Mania Rating Scale بالاتر یا مساوی 12 داشتند و حداقل 3 ماه داروهای تثبیت کننده خلق را دریافت کرده و علیرغم درمان هنوز علائم باقی مانده وجود داشت، انتخاب شدند. تعداد نمونه ها با استفاده از فرمول حجم نمونه به تعداد 80 نفر محاسبه گردید.

افراد مورد مطالعه به طور کاملا تصادفی یکسو کور در دو گروه قرار گرفتند (در مجموع در گروه والرین 47 نفر و در گروه کنترل 40 نفر مورد بررسی قرار گرفتند). نمونه های دو گروه از نظر نوع داروی مصرفی تثبیت کننده خلق همسان گردیدند. یک گروه علاوه بر درمان روتین داروهای تثبیت کننده خلق، والرین را به میزان 2-3 قرص (با دوز 1050-700) دریافت کردند. گروه کنترل تنها تحت درمان روتین داروهای تثبیت کننده خلق قرار داشتند. این دو گروه در هفته های 4 و 8 از نظر تاثیر درمانی از طریق پرسشنامه Mania Rating Scale و همچنین Global assesment Function (GAF) و همچنین عوارض، با یکدیگر مقایسه شدند. اطلاعات پس از جمع آوری از طریق آنالیز آماری SPSS-version ۱۴,۵ انجام شد. جهت توصیف فراوانی داده ها از آمار توصیفی و برای مقایسه داده ها از آزمون repeated measure و آزمون فریدمن استفاده گردید. از کلیه افراد مورد مطالعه قبل از ورود به طرح رضایت نامه کتبی اخذ گردید.

## یافته های پژوهش

از 87 بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، در گروه مصرف کننده والرین، 21 زن و 26 مرد با میانگین سنی 34 سال (انحراف معیار 12/26) و در گروه کنترل 9 زن و 31 مرد با میانگین سنی 33/5 سال (انحراف معیار 11/96) قرار داشتند. 55 درصد از

اقدام درمانی اصلی در اختلال دو قطبی دارو درمانی همراه با سایکوتراپی است که شامل تثبیت کننده های خلق برای دوره مانیا و داروهای ضد افسردگی برای دوره افسردگی است. سایکوتراپی هم برای استرسورهایی که باعث شعله ور شدن بیماری می شود، استفاده می گردد. درمان های جایگزین در اختلال خلقی دو قطبی به صورت مکمل استفاده می شود. خصوصا در مواردی که علی رغم مصرف دارو علائم باقیمانده وجود دارد و یا به علت عوارض دارو فرد، قادر به رساندن دوز دارو به حد لازم نمی باشیم. از درمان های Adjunctive(Complementary) می توان به مصرف امگا 3، روی، ویتامین های گروه B و والرین (ریشه گیاه سنبل الطیب) اشاره کرد این گیاه در تحقیقات جانوری و آزمایشگاهی روی گیرنده گابا اثر دارد و تریال های بالینی متعددی مصرف آن را بعنوان آرامبخش و ضد اضطراب تایید کرده است (1).

ریشه والرین که یک گیاه بلند و فرن لایک است از هزاران سال پیش به عنوان آرامبخش مورد مصرف بوده و به عنوان آرامبخش ضعیف از سال 1842 تا 1982 در لیست داروهای آرامبخش در آمریکا قرار داشت؛ در اروپا نیز والرین به عنوان خواب آور ضعیف، القای خواب و درمان اضطراب تحت نام داروهای مجاز بدون نسخه در سوئیس بلژیک و ایتالیا مورد تایید قرار گرفته است (2).

مکانیسم اثر والرین در مغز مشابه بنزودیازپین است به طوری که با تقویت GABA سطح برانگیختگی مغزی را کاهش می دهد (3).

عوارض در دوزهای درمانی کم شامل درد معده و در دوز های بالاتر از 500 میلی گرم سردرد، بی قراری و تهوع می باشد. سمیت در دوز 20 گرم هم مشاهده نشده است. در دوز های درمانی و مصرف کوتاه مدت هپاتوکسیسیته گزارش نشده است (4).

## مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک کار آزمائی بالینی است. جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی زن و مرد، در محدوده سنی 18-75، مراجعه

هفته های 4 و 8 (ماههای اول، دوم) بعد از شروع درمان مشاهده گردید ( $p < 0.01$ ) (جدول شماره 2).

### بحث و نتیجه گیری

با توجه به یافته های تحقیق والرین به عنوان مکمل می تواند علائم مانیا را از نظر شدت و تکرار علائم کاهش داده و عملکرد بیماران را بهبود ببخشد. نتایج گزارشی از یک کارآزمایی بالینی در سال 2008 نشان داد والرین اثرات آرامبخشی روی CNS دارد و موجب کاهش افسردگی و اضطراب می شود (5) و در این مطالعه مشخص شد اثرات شل کنندگی و سداتیو شدید ندارد.

در سال 2006 در یک مقاله مروری والرین به عنوان سداتیو و ضد اضطراب معرفی شد (6).

والرین یک آنالوگ اسید والپریک است و اثرات ضد تشنجی والرین اولین بار در سال 1592 گزارش شد. در مقاله ای در سال 2004 این طور نتیجه گیری شد والرین خاصیت ضد تشنجی دارد ولی برای معرفی آن به عنوان داروی آنتی اپیلتیک نیازمند انجام کارآزمایی بالینی متعدد می باشیم، در همین راستا به نظر می رسد توانایی والرین در کنترل علائم مانیا به خاصیت مربوط باشد (7).

در سال 2007 نشان داده شد والرین که در درمان بی خوابی و اضطراب به کار می رود موجب تحریک گیرنده GABA-A می شود. و گابا یک نوروترنسمیتر مهمی است که نقش مهمی در کاهش علائم مانیا دارد (8،9).

در سال 2005 مکانیسم اثر تازه ای از والرین گزارش شد به طوری که علاوه بر تحریک ملانوتین و گلوتامات و گابا A تمایل بالا به گیرنده  $HT^2a$  دارد (10،11). اثرات حمایتی-عصبی والرین در سال 2004 شرح داده شد (12).

استفاده از درمان های مکمل و جایگزین در دهه گذشته افزایش یافته، تحقیقات ثابت کرده است که کاربرد والرین برای اختلالات روان پزشکی به تهنایی منسوط به تحقیقات بیشتری است علی رغم اینکه این درمان به عنوان مکمل اثرات مفید و حداقل عوارض را دارد (13).

گروه تحت درمان با والرین و 51/1 درصد از گروه مورد مجرد بودند. 40/5 درصد از گروه تحت درمان با والرین و 38/3 درصد از گروه کنترل تحصیلات زیر دیپلم داشتند.

سطح علائم مانیا و عملکرد 36/2 درصد از بیماران تحت درمان با والرین در بدو ورود به مطالعه در محدوده 21-30، 63/8 درصد در محدوده 31-40 و در گروه کنترل 65 درصد در محدوده 30-35، 31-40 درصد در محدوده 31-40 بود.

در ماه اول بعد از شروع درمان علائم مانیا و عملکرد 59/6 درصد از گروه والرین در محدوده 41-50، 40/4 درصد در محدوده 31-40، و در گروه کنترل 25 درصد در محدوده 41-50، 75 درصد در محدوده 31-40 و در ماه دوم بعد از شروع درمان 59/6 درصد از مصرف کنندگان والرین در محدوده 51-60، 40/4 درصد در محدوده 41-50 و در گروه کنترل 20 درصد در محدوده 51-60، 80 درصد در محدوده 41-50 بود. آزمون آماری Friedman تفاوت معنی داری در عملکرد دو گروه در بدو ورود به مطالعه و هفته های 4 و 8 بررسی نشان داد (جدول شماره 1).

میانگین نمره شدت علائم مانیا در بدو ورود به مطالعه در گروه والرین از 62/93 (انحراف معیار 15/21) به 41/38 (انحراف معیار 11/94) در ماه اول و 32/9 (انحراف معیار 9/57) در ماه دوم و در گروه کنترل از 70/97 (انحراف معیار 9/34) به 61/82 (انحراف معیار 12/04) در ماه اول و 56/05 (انحراف معیار 10/43) کاهش یافت.

میانگین تکرار علائم مانیا در بدو ورود در گروه والرین 67/3 و در گروه کنترل 76/7، در ماه اول 51/8 در گروه والرین و 71/22 در گروه کنترل و در ماه دوم در گروه والرین 39/7 و در گروه کنترل 64/2 بود (جدول شماره 2).

آزمون آماری Repeated measures تفاوت معنی داری در نمرات شدت و تکرار علائم مانیا در دو گروه در بدو ورود به مطالعه نشان نداد. در حالی که تفاوت معنی داری در شدت و تکرار علائم مانیا و عملکرد بیماران قبل از مداخله درمانی و

جدول شماره 1. توزیع فراوانی مطلق و نسبی سطح مانیا و عملکرد بیماران در دو گروه تحت درمان با والرین و گروه کنترل

| سطح مانیا و عملکرد بیماران در گروه کنترل |       |       |       |                     |       |       |       | سطح مانیا و عملکرد بیماران در گروه تحت درمان با مکمل والرین |       |       |       |       |       |       |       | ماههای بررسی             |  |  |  |      |  |  |  |               |
|--|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------------|--|--|--|------|--|--|--|---------------|
| 51-60                                    |       | 41-50 |       | 31-40               |       | 21-30 |       | 51-60   |       | 41-50 |       | 31-40 |       | 21-30 |       |                          |  |  |  |      |  |  |  |               |
| درصد                                     | تعداد | درصد  | تعداد | درصد                | تعداد | درصد  | تعداد | درصد  | تعداد | درصد  | تعداد | درصد  | تعداد | درصد  | تعداد |                          |  |  |  |      |  |  |  |               |
| 0  | 0     | 0     | 0     | 35                  | 14    | 65    | 26    | 0   | 0     | 0     | 0     | 63/0  | 30    | 36/2  | 17    | قبل از درمان             |  |  |  |      |  |  |  |               |
| 0  | 0     | 25    | 10    | 75                  | 30    | 0     | 0     | 0   | 0     | 59/6  | 28    | 40/4  | 19    | 0     | 0     | هفته 4 بعد از شروع درمان |  |  |  |      |  |  |  |               |
| 20                                       | 8     | 80    | 32    | 0                   | 0     | 0     | 0     | 59/6  | 28    | 40/4  | 19    | 0     | 0     | 0     | 0     | هفته 8 بعد از شروع درمان |  |  |  |      |  |  |  |               |
| N=40                                     |       |       |       | chi-square = 77,039 |       |       |       | df=2  |       |       |       | N=47  |       |       |       | chi-square = 89,575      |  |  |  | df=2 |  |  |  | سطح معنی داری |
| sig = 0,000                              |       |       |       |                     |       |       |       | sig = 0,000   |       |       |       |       |       |       |       |                          |  |  |  |      |  |  |  |               |

جدول شماره 2. میانگین و انحراف معیار شدت و تکرار علائم مانیک در بیماران در دو گروه تحت درمان با والرین و گروه کنترل

| گروه کنترل           |       |                      |       |                    |       | گروه تحت درمان با والرین |       |                      |       |                    |       | گروهها      |  |  |  |  |  |             |  |  |  |  |  |               |
|----------------------|-------|----------------------|-------|--------------------|-------|--------------------------|-------|----------------------|-------|--------------------|-------|-------------|--|--|--|--|--|-------------|--|--|--|--|--|---------------|
| ماه دوم بعد از درمان |       | ماه اول بعد از درمان |       | بدو ورود به مطالعه |       | ماه دوم بعد از درمان     |       | ماه اول بعد از درمان |       | بدو ورود به مطالعه |       |             |  |  |  |  |  |             |  |  |  |  |  |               |
| std                  | mean  | std                  | mean  | std                | mean  | std                      | mean  | std                  | mean  | std                | mean  |             |  |  |  |  |  |             |  |  |  |  |  |               |
| 10/43                | 56/05 | 12/04                | 61/82 | 9/34               | 70/97 | 9/57                     | 32/91 | 11/94                | 41/38 | 15/21              | 62/93 | شدت علائم   |  |  |  |  |  |             |  |  |  |  |  |               |
| 7/10                 | 64/20 | 8/03                 | 71/22 | 7/52               | 76/70 | 8/01                     | 39/76 | 8/64                 | 51/80 | 14/27              | 67/31 | تکرار علائم |  |  |  |  |  |             |  |  |  |  |  |               |
| df=2                 |       |                      |       |                    |       | sig = 0,000              |       |                      |       |                    |       | df=2        |  |  |  |  |  | sig = 0,000 |  |  |  |  |  | سطح معنی داری |

## References

- ۱-Dr. Fink. Alternative and complementary treatment of bipolar disorder. Question Book review Nov. ۲۶/۲۰۰۷, Available: [www.finkshrink.com/blog/treatment/alternative-and-complementary-treatments-for-bipolar-disorder.html](http://www.finkshrink.com/blog/treatment/alternative-and-complementary-treatments-for-bipolar-disorder.html)
- ۲-Mrs M Grieve. Modern herbal medicine. Botanical: valerian officinalis <http://cms.herbalgram.org/memberaccess.html>
- ۳-Trauner G, Khom S, Baburin I, Benedek B, Hering S, Kopp B. Modulation of GABA<sub>A</sub> Receptors by Valerian Extracts is Related to the Content of Valerenic Acid *Planta Med.* ۲۰۰۷ Dec. ۱۹: [Epub ahead of print].
- ۴-Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry ۲۰۰۵; ۸: ۲۰۱۳.
- ۵-Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties *Phytomedicine* ۲۰۰۸ Jan.; ۱۵(۱-۲): ۲-۱۵.
- ۶-Werneke U, Turner T, Perebs S. Complementary medicine in psychiatry disorder effectiveness and safety. *Br. J psychiatry* ۲۰۰۶ Feb.; ۱۸۸ : ۱۰۶-۲۱. (Review)
- ۷-Eadie Mj. Could valerian have been the first anticonvulsant? *J Epilepsy* ۲۰۰۴ Nov.; ۴۵(۱۱): ۳۳۸-۴۳.
- ۸-Khom S, Baburin I, Timin E, Hohaus A, Trauner G, Kopp B, Hering S. Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology* ۲۰۰۷ Jul.; ۵۳(۱): ۱۷۸-۸۷. (E Pub ۲۰۰۷ May ۱۳)
- ۹-Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H. Extracts of *Valeriana*. Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y. The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg.* ۲۰۰۴; ۹۸(۲): ۳۵۳-۸.
- ۱۰-Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the  $\alpha$ -HT $\alpha$  receptor in vitro. *Brain Res Mol Brain Res.* ۲۰۰۵ Aug. ۱۸; ۱۳۸(۲): ۱۹۱-۷.
- ۱۱-Nencini C, Cavallo F, Capasso A, De Feo V, De Martino L, Bruni G, Giorgi G, Micheli L. Binding studies for serotonergic, dopaminergic and noradrenergic receptors of *Valeriana adscendens* Trel. extracts. *J Ethnopharmacol* ۲۰۰۶ Nov. ۲۴; ۱۰۸(۲): ۱۸۵-۷. (Epub ۲۰۰۶ May ۲۲)
- ۱۲-Malva JO, Santos S, Macedo T. Neuroprotective properties of *Valeriana officinalis* extracts. *Neurotox Res.* ۲۰۰۴; ۶(۲): ۱۳۱-۴۰.
- ۱۳-Babić D. Herbal medicine in the treatment of mental disorders. *Psychiatr Danub.* ۲۰۰۷ Sep.; ۱۹(۳): ۲۴۱-۴.

## Effectiveness of Valerian As A Complementary Medicine on Bipolar Mood Disorders

Jariani M<sup>1</sup>, Saki M. \*<sup>1</sup>, Saki K. <sup>1</sup>, Ahmadi H. <sup>2</sup>, Roohandah M. <sup>3</sup>, Tarahi MJ. <sup>4</sup>, Moa'meni F<sup>5</sup>

(Received: 21 May, 2008

Accepted: 3 Feb, 2009)

### Abstract

**Introduction:** Nowadays, pharmacotherapy and psychotherapy are the main treatments for bipolar mood disorders. Using complementary and alternative medicine has increased over the past decade. Valerian is a herb commonly marketed for treatment of insomnia, anxiety and depression; however, positive results have also been reported in curing bipolar disorders. The mechanism of valerian's effectiveness is the same as benzodiazepines affecting on GABA-A receptor.

**Materials & Methods:** In a clinical trial setting, a sample was selected from patients aging between 18 and 75 years who met the diagnostic criteria for bipolar mood disorder according to the DSMVTR and whose diagnoses were confirmed by clinical examinations. Eighty patients with a current diagnosis of bipolar disorder participated in a 8-week, parallel-group, double-blind addition valerian to ongoing mood stabilizing therapy. All the participants had a Mania Rating Scale score of 12 or higher and received conventional mood stabilizers treatment for at least 3 months. Eighty participants were selected and upon obtaining written consent were randomly divided into two equal case and control groups.

**Findings:** Among the patients receiving valerian, severity and frequency of Mania rating scale score decreased from 62/93(SD=15/21), 67/3 at pre-treatment to 41/38 (SD=11/94), 51/8 at the first month and even further to 32/9(SD=9/57), 39/7 at the end of the second month. In the control group, severity and frequency of Mania rating scale score at the end of the first and second months of treatment were 61/82(SD=12/04),71/22, 56/05 (SD=10/43),64/2, respectively. Using the Friedman test, we observed no significant difference in the depression and function levels before and after the 2-months treatment between the case and control groups. Highly significant benefits of the addition of the valerian compared with the control group were found by 8th week of treatment.

**Discussion & Conclusion:** Considering the observations achieved from this study, it is concluded that valerian augments mood stabilizer can be used as an adjunct treatment in bipolar mood disorders.

**Key words:** bipolar mood disorder, complementary medicine, valerian

1. Dept of psychiatry, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Lorestan, Iran (corresponding author)

2. Dept of Nursing, School of Nursing & Midwifery, Lorestan University of Medical Sciences, Lorestan, Iran

3. Dept of psychiatry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

4. Research Committee of Educational Center of psychiatry, Khoramabad, Lorestan, Iran

5. Dept of Epidemiology, Lorestan University of Medical Sciences, Lorestan, Iran