



MHJ

مجله تاریخ پزشکی

دوره سیزدهم، شماره چهل و ششم، سال ۱۴۰۰

<https://doi.org/10.22037/mhj.v13i46.36240>

Journal Homepage: <http://journals.sbmu.ac.ir/mh>



مقاله پژوهشی

از گیاه هواچوبه تا داروی مرهم مفصل: اهمیت طب سنتی ایران در طراحی داروهای جدید

آزاده میزانی^۱، محسن ناصری^{۱*}، رویا یارایی^۲، داریوش مهدی برزی^۳، راضیه جعفری حاجتی^۱، فرزانه غفاری^۴، فاطمه علیجانیها^۱، زهرا بهاءالدین^۱

۱. مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

۲. گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

۳. گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

۴. دانشکده طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: طب ایرانی با قدمت ده هزار ساله توانایی حل بسیاری از معضلات پزشکی کنونی را دارد. در سال‌های اخیر مطالعات بسیاری جهت بررسی اثر مفردات و داروهای مختلف طب سنتی بر روی علائم خاص و بیماری‌های مختلف انجام گرفته است. استئوآرتریت زانو یکی از شایع‌ترین فرم‌های آرتریت بوده و شامل التهاب، تغییرات اساسی در ساختار مفصل، درد و ناتوانی است و در آخر موجب کاهش کیفیت زندگی بیماران می‌شود. پماد مرهم مفصل برگرفته از طب سنتی ایران و با استفاده از فارماکولوژی معکوس تهیه شده و حاوی گیاه هواچوبه (*Arnebia eucroma*) است. این مطالعه قصد دارد با بررسی بر این گیاه و مطالعات انجام شده، خلاصه‌ای از روند تولید پماد مرهم مفصل و کارایی آن در این بیماری را شرح دهد. مواد و روش‌ها: در این مقاله از بررسی منابع منتشر شده در نشریات معتبر داخلی و خارجی، کتب معتبر و پایان‌نامه‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها: گیاه هواچوبه از تیره گاوزیان (*Boraginaceae*) بوده و دارای گسترش جغرافیایی در آسیا و مناطق خشک آفریقا می‌باشد. مهم‌ترین ترکیبات آن شیکونین و آلکانین است که دارای خصوصیات فارماکولوژیک وسیعی از جمله اثرات ضدالتهابی، ضد میکروبی و ضدسرطانی می‌باشند. نتایج مطالعه حیوانی و مطالعات کارآزمایی بالینی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو، اثرات مثبت ضدالتهابی و ضد درد پماد مرهم مفصل را در این بیماران نشان داد. ملاحظات اخلاقی: صداقت و امانت‌داری در استفاده از منابع جهت نگارش مقاله رعایت گردیده است.

نتیجه‌گیری: پماد مرهم مفصل حاوی عصاره هواچوبه برگرفته از طب ایرانی و استفاده از روش فارماکولوژی معکوس همراه با تأثیرات موثر ضدالتهابی و ضد درد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو برای آنها تحمل‌پذیر بوده و بدون داشتن اثرات جانبی قابل ملاحظه‌ای منجر به افزایش کیفیت زندگی بیماران می‌شود.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۵

تاریخ انتشار: ۱۴۰۰/۰۷/۱۰

واژگان کلیدی:

هواچوبه

طب ایرانی

استئوآرتریت زانو

پماد مرهم مفصل

*نویسنده مسئول: محسن ناصری

آدرس پستی: ایران، تهران، دانشگاه شاهد، مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی.

پست الکترونیک:

naseri@shahed.ac.ir

۱. مقدمه

صنعت داروسازی امروزه با چالش‌های جدی روبه‌رو بوده، زیرا پروسه کشف و طراحی یک دارو بی‌نهایت گران، خطرپذیر و بسیار ناکارآمد می‌باشد. گاهی ممکن است فرآیند استاندارد کشف یک دارو بین ۱۰ تا ۱۷ سال زمان ببرد (۱، ۲). به جز فرآیند بسیار مشکل و هزینه‌بر تولید دارو مراحل تأیید و بازاریابی داروی مورد نظر نیز هزینه‌گزافی را در بر دارد به طوری که بر طبق بررسی‌های انجام گرفته هزینه ساخت دارو توسط شرکت‌های دارویی بیش از یک میلیارد دلار برآورد شده است (۳-۶). تمام این مشکلات باعث افزایش سریع قیمت داروها شده که برای افراد کم درآمد در کشورهای توسعه‌یافته و هم برای کشورهای در حال توسعه مقرون به صرفه نمی‌باشد (۳).

تاریخچه طب ایرانی^۱ و به تبع آن استفاده از داروهای گیاهی جهت درمان بیماری‌ها در ایران به حدود ده هزار سال پیش برمی‌گردد. طب ایرانی به عنوان یک مکتب کامل و پویا جهان هستی را به عنوان یک نظام برتر و آفریده خالقی علیم و حکیم دانسته و به تبع آن پزشک را به علت احاطه‌اش به علوم مختلف و درک حقیقی‌اش از جهان حکیم می‌نامد (۷). طب ایرانی شامل تمام دانش‌ها و مکتب‌های استفاده شده جهت تشخیص، درمان، پیشگیری و ریشه‌کنی انواع بیماری‌ها در ایران از دوران باستان تا امروز می‌باشد. طب ایرانی به عنوان اولین مکتب پزشکی جهان دارای دو بخش مکتوب و شفاهی می‌باشد. بخش مکتوب آن حاوی بیش از ۱۴ هزار جلد کتاب و رساله از دانشمندان و فیلسوفان مشهور ایرانی در زمینه‌های پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف طی قرون متمادی می‌باشد. از طرف دیگر بخش شفاهی آن نیز حاوی اطلاعات ارزشمند پزشکی بوده که از نسلی به نسل دیگر به ارث رسیده است و به دلیل قدمت و نفوذ فرهنگ ایرانی و تنوع قومی، زبانی و نژادی از اهمیت خاصی برخوردار است (۷-۹).

یکی از روش‌های کم‌هزینه ساخت و تولید دارو و فرآورده‌های آن جهت دستیابی به داروهای مؤثر و کم خطر در کوتاه‌ترین

زمان ممکن، بر اساس اطلاعات طب سنتی ایرانی یا طب مکمل^۲ اصطلاحاً فارماکولوژی معکوس^۳ نامیده می‌شود (۳، ۴، ۶، ۱۰). فارماکولوژی معکوس به معنی علم یکپارچه‌سازی مطالعات بالینی مستدل و مشاهدات تجربی بین رشته‌های مختلف بوده که منجر به کشف کاندیداهای دارویی و فورمولاسیون‌های جدیدی جهت مطالعات قوی بالینی در این زمینه می‌شود. در فارماکولوژی معکوس که تلفیقی از دانش های کهن جهان و طب مدرن بوده، ایمنی مهم‌ترین نقطه شروع آن و کارایی بالا درجه اعتبارسنجی آن می‌باشد (۴، ۱۰). از این روش تا کنون جهت ساخت و تسهیل فرایند تولید داروهای ایدز، پسوریازیس، استئوآرتریت، دیابت، هیپاتیت و سرطان استفاده شده است (۴، ۱۱، ۱۲).

امروزه طب ایرانی به عنوان یک سیستم پزشکی به‌خصوص از طرف بیمارانی که از بیماری‌های مزمن رنج می‌برند پذیرفته شده است، زیرا به راحتی قابل دسترس بوده و همچنین به علت هزینه‌های نه چندان بالای آن و طبیعی بودن داروهای مورد استفاده باعث شده که بیماران به سمت آن سوق داده شوند (۱۳). طب ایرانی به عنوان یک مکتب طب سنتی توانایی حل بسیاری از معضلات بهداشتی را دارد (۱۴). در سال‌های اخیر مطالعات بسیاری جهت بررسی اثر مفردات و داروهای مختلف طب سنتی بر روی علائم خاص و بیماری‌های مختلف انجام گرفته است. در این زمینه ناصری و همکاران طی دو مطالعه تحت عناوین داروهای ضدصرع در طب سنتی ایران (۱۹۹۲) بر اساس دو اصل تأکید حکما و تکرار در منابع مختلف و دیگری، داروهای مورد استفاده در بیماری‌های مو از دیدگاه ابن‌سینا (۲۰۰۴) روشی را جهت اولویت‌بندی و انتخاب مفردات دارویی معرفی کردند (۱۵، ۱۶). طی طرح‌های دیگر مظفرپور (۲۰۱۲) و غفاری (۲۰۱۳) به ترتیب اقدام به معرفی و اولویت‌بندی مفردات دارویی مؤثر در درمان یبوست و خفقان نمودند (۱۷، ۱۸). رضایی‌زاده (۲۰۱۳) و خدایی (۲۰۱۸) به ترتیب طی دو مطالعه به بررسی علائم بالینی تطبیقی بین

² Complementary medicine/CM³ Reverse pharmacology¹ Persian medicine; PM

بیماری‌های مالتیپل اسکروزیس با خدر و اعیاء و همچنین زخم پای دیابتی با بیماری ذیابیطس پرداختند (۱۹، ۲۰). در مطالعات دیگری که توسط عبدلهی‌نیا (۲۰۱۶) و حاجی حیدری و همکاران (۲۰۱۷) با استفاده از فارماکولوژی معکوس انجام گرفت، نتایج شان داد که *Nepeta bracteata* L. موجب بهبود علائم و افزایش کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی و رینیت آلرژیک می‌شود (۲۱، ۲۲).

استئوآرتریت زانو، شایع‌ترین نوع از بیماری‌های عضله اسکلتی می‌باشد. در مبتلایان، درد پیش‌رونده زانو می‌تواند موجب کاهش مداوم توانایی فرد در انجام فعالیت‌های روزمره شود. شیوع بالای استئوآرتریت زانو و اثرات آن بر زندگی مبتلایان نمایانگر این نکته می‌باشد که استراتژی‌های پیشگیری باید در اولویت سلامت عمومی افراد قرار گیرد (۲۳، ۲۴). اغلب داروهای مورد استفاده در درمان استئوآرتریت زانو از انواع ضددردها شامل داروهای استروئیدی و غیراستروئیدی ضدالتهابی و همچنین داروهای حمایت‌کننده غضروف اثرات کمی داشته و مسئله ایمن بودن آن‌ها هنوز بحث برانگیز است. مطالعات مختلفی روی اثرات جانبی پس از استفاده از این داروها شامل اختلالات قلبی عروقی، مشکلات دستگاه گوارش و کلیه انجام گرفته است (۲۵، ۲۶). با توجه به عوارض جدی نامطلوب داروها استفاده شده در زمینه درمان و کنترل التهاب و بر طبق دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی راجع به تحقیقات بنیادی در زمینه طب سنتی و مکمل، مطالعات بسیاری در این زمینه انجام گرفته است.

در مطالعه حاضر با استفاده از روش اولویت‌بندی مفردات دارویی مشاهده شد که گیاه دارویی هواچوبه (*Arnebia euchroma*) جایگاه مناسبی را به عنوان داروهای ضدالتهابی دارا می‌باشد. در سال‌های اخیر مطالعات بسیاری در زمینه بررسی اثرات ضدالتهابی گیاه هواچوبه انجام گرفته است. یافته‌های به دست آمده از مطالعات روی رت‌ها نشان دادند که ریشه گیاه هواچوبه به علت وجود استرول‌ها، گلیکوزیدهای استروئیدی و تری‌ترین‌ها دارای اثرات ضدالتهابی قوی بدون

داشتن عوارض سمی می‌باشد (۲۷). در طی مطالعه انجام گرفته روی ۶۸ گیاه دارویی در هند نتایج، موثر بودن ریشه گیاه هواچوبه به صورت تکی یا مخلوط با سایر گیاهان دارویی (به مقدار ۳ قرص در روز به مدت ۸ تا ۱۰ روز یا تا پایان بهبودی) در مشکلات کلیه و مجاری ادراری، انواع التهاب، عدم کنترل ادارار و خونریزی کلیه به اثبات رسید (۲۸). در مطالعه Fan و همکاران در سال ۲۰۱۲ در چین هیدروکسی نفتوکینون موجود در گیاه هواچوبه اثر ضدالتهابی قوی در کاهش التهاب و تخریب مفصلی مبتلایان به آرتریت روماتوئید نشان داد (۲۹).

با استفاده از مطالعات بیشتر، پماد ترکیبی مرهم مفصل برگرفته از طب سنتی ایران حاوی عصاره روغنی ریشه گیاهان هواچوبه، اسانس آویشن باغی، اسانس نعنا فلفلی و اسانس بابونه توسط مرکز تحقیقات کارآزمایی بالینی طب سنتی دانشگاه شاهد طراحی شد و پس از ساخت، مراحل مختلف یک کار عملی فارماکولوژیک جهت بررسی اثرات ضدالتهابی پماد مذکور در مدل پایه^۴ و انسانی انجام گرفت و نهایتاً موفق به اخذ مجوز شد.

۲. ملاحظات اخلاقی

در تدوین این مقاله پژوهشی، اصل امانت‌داری و صداقت استناد به مقالات و کتب و اصالت منابع رعایت گردیده و از جانب‌داری در استنباط یا تحلیل داده‌ها پرهیز شده است.

۳. مواد و روش‌ها

در این مقاله تحقیقی از بررسی منابع منتشر شده در نشریات معتبر داخلی و خارجی از طریق جستجو و بررسی در منابع علمی از بانک‌های اطلاعات ساینس دایرکت، گوگل اسکولار، پاب مد، اسکوپوس، مگیران و سید و همین‌طور کتب معتبر و پایان‌نامه‌ها استفاده گردید.

⁴ In vivo

۴. یافته‌ها

۴-۱. پماد مرهم مفاصل: از تحقیق تا تولید

۴-۱-۱. گیاه‌شناسی

گیاه *Arnebia euchroma* L. در طب سنتی ایرانی به نام هواچوبه یا هوچوبه شناخته شده و در کتاب قانون ابوعلی سینا از آن به ابوخلسا یاد شده است (۳۰). از نظر گسترش جغرافیایی گیاه هواچوبه در مناطق مختلفی از آسیا به خصوص ایران و نواحی گرم آفریقای شمالی رشد می‌کند. گسترش جغرافیایی این گیاه در ایران شامل استان‌های لرستان، اصفهان، کهگیلویه و بویراحمد، فارس و کرمان می‌باشد گیاه هواچوبه از تیره گاوبان بوده و از مشخصات آن می‌توان به ظاهر علفی، پوشش کرک مانند نقره‌ای، گل‌های خوشه‌ای و یک‌طرفه و برگ‌های متناوب کشیده و باریک اشاره کرد. گیاه هواچوبه به صورت قطعات ورقه ورقه، کاغذی، بلند، پیچیده در هم به رنگ قرمز و بدون داشتن بو می‌باشد (۳۱). افعال و خواص آن با توجه به کتب طب سنتی ایران شامل ملف مع قبض، غرض، مر، ملل اخلاط مراری و مالج، قابض اسهال، مدر حیض و غیره می‌باشد (۳۰، ۳۲). آنالیز فیتوشیمیایی ریشه هواچوبه نشان‌گر وجود انواع نفتوکینون‌ها، ترین‌ها، استرول‌ها، فنل‌ها، اسیدهای ارگانیک، آلکالوئیدهای پیرولیزیدین، شیکونین‌ها می‌باشد. این مواد و مشتقات آنها اغلب توانایی‌هایی نظیر فعالیت ضد میکروبی (ضد قارچ و ویروس)، ترمیم زخم‌ها و سوختگی‌ها، خاصیت ضد سرطان، آنتی‌اکسیدان، فعالیت ضد التهابی و درد دارند تحقیقات نشان دادند که استرول‌ها، استروئیدهای گلیکوزیدی و تریترپن‌ها در دوزهای پایین دارای خاصیت ضد التهابی می‌باشند. ریشه هواچوبه نیز به علت دارا بودن فعالیت ضد میکروبی وسیع الطیف آن و خاصیت ضد التهابی گیاه در درمان عفونت‌ها و زخم‌ها کاربرد دارد (۳۳-۳۵). زیکائو^۵ ریشه خشک شده هواچوبه در طب سنتی چین هزاران سال است که در درمان بیماری‌های مختلف استفاده می‌شود. نفتوکینون‌ها از مهم‌ترین اجزای تشکیل دهنده زیکائو می‌باشند. هیدروکسی نفتوکینون

ها عمدتاً از آلکانین، شیکونین و سایر مشتقات آن‌ها با خاصیت ضد التهابی و ضد درد تشکیل یافته است. شیکونین به عنوان مهم‌ترین عامل ضد آرتрит و تعدیل سیستم ایمنی شناخته شده می‌باشد. این ماده مؤثره نقش ضد التهابی خود را با مهار بیان و نسخه‌برداری از $TNF-\alpha$ و کاهش تولید مدیاتورهای التهابی ایفا می‌کند (۳۳، ۳۶، ۳۷). با توجه به پیشرفت التهاب به دنبال افزایش تولید پراکسیداسیون و از طرف دیگر نقش سوپراکسید دیسموتازی، کاتالازی و گلوکاتیون پراکسیدازی گیاه هواچوبه، بدیهی است که عصاره این گیاه نقش مهمی در کاهش التهاب در بیماران دارد. (۳۳، ۳۶، ۳۷).

۴-۱-۲. مطالعات حیوانی

بررسی اولیه اثرات پماد مرهم مفاصل بر التهاب حاد روی ۷۲ موش نر NMRI در محدوده وزنی بین ۲۸۰-۳۲۰ گرم با توجه به پروتکل اخلاق در پژوهش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی شاهد انجام گرفت. حیوانات به صورت تصادفی به گروه‌های کنترل، التهاب و التهاب-درمان تقسیم‌بندی شدند. در گروه‌های التهابی جهت ایجاد التهاب پا از فرمالین ۲/۵ درصد، التهاب صفاق از اسید استیک ۰/۷ درصد و التهاب حاد گوش از گزیل استفاده شد و پس از تزریق اوانس بلو جهت تشخیص التهاب جذب نوری آن در طول موج ۶۲۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. در گروه‌های التهاب درمان پماد مرهم مفاصل نیم ساعت قبل از آزمایش بر روی کف پا و لاله گوش حیوان مالیده و ماساژ داده شد. پس از انجام آزمایشات مربوطه، نتایج هر یک از گروه هابر حسب میانگین $\pm$ خطای معیار بررسی شد. مقایسه بین گروه‌های آزمایش با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون انجام شد. نتایج نشان دادند که اثر ماساژ و استفاده از پماد التهاب ناشی از تزریق فرمالین به کف پای موش در سه گروه کنترل، التهاب و التهاب درمان را شکل معنی‌داری کاهش می‌دهد ($p < 0/01$). مقایسه میزان میانگین جذب نوری اوانس بلو در بررسی اثر پماد بر کاهش التهاب در گوش نیز در

⁵ Zicao

الف) تست حساسیت جلدی ساده و مکرر^۶: در این تست محرک اولیه به ماده‌ای اطلاق می‌شود که مستقیماً روی پوست اثرات سایتوتوکسیک را به صورت التهاب نشان دهد. علائم التهاب به صورت تحریک^۷ و ادم^۸ ظاهر شده که بر اساس جدول مک‌کریش و استینبرگ^۹ طبقه‌بندی می‌شود. مدل مناسب انتخاب شده در این مطالعه روش Draize اصلاح شده^{۱۰} می‌باشد. جهت انجام این تست از پوست خرگوش سفید آزمایشگاهی به مقدار ۶×۱۰ سانتی‌متر، نرمال سالین حاوی CMC به عنوان شاهد منفی و محلول هیستامین ۲-۰/۱ درصد به عنوان شاهد مثبت استفاده شد. نتیجه تست نشان داد که پماد مرهم مفاصل در صورت مصرف ساده در مدت زمان ۲۴ ساعت هیچ‌گونه تحریک‌پذیری ندارد.

ب) تست حساسیت‌زایی^{۱۱}: در این روش از تست MEST Mouse-Ea-Swelling-Test استفاده شد که در سال ۱۹۸۶ توسط GAD طراحی گردید. در این تست دو فاز معرفی و القا^{۱۲} و ایجاد حساسیت^{۱۳} مشاهده می‌شود. میزان احتمال حساسیت‌زایی در این روش با تزریق موضعی ادجوان کامل فروند تقویت می‌شود. نتایج این تست هنگامی دارای اعتبار حساسیت‌زایی بوده که اختلاف التهاب بیش از ۵ درصد باشد. نتایج مطالعه حساسیت‌زایی مذکور ضریب ۰/۲۳۸ درصد را دارا بوده که اختلاف معنی‌داری ندارد. بنابراین نتایج به دست آمده نشانگر مورد تأیید بودن محصول می‌باشد.

به طور کلی نتایج به دست آمده از بخش نشان دادند که محصول حاضر فاقد خاصیت تحریک موضعی ساده و حساسیت‌زایی است. اما در مصرف مکرر و مداوم بیش از ۲۴ ساعت تحریک‌پذیری غیرالتهابی متوسط دیده شد که لزوم توجه به آن در افراد حساس با سابقه تحریک‌پذیری برای

سه گروه ذکر شده ارتباط معنی‌داری را از خود نشان داد ($p < 0/05$). در آخر ماساژ پماد مرهم مفاصل در ناحیه پای موش‌ها توانست میزان التهاب ناحیه صفاق را در سه گروه به طور معنی‌داری کاهش دهد ($p < 0/05$) (۳۸).

خداوردی و همکاران (۱۳۹۸) طی مطالعه‌ای تأثیر پماد مرهم مفاصل بر فاکتورهای التهابی، اینترلوکین ۶ -و آنتی‌بادی ضدکلاژن در مدل آرتریت القا شده توسط کلاژن در موش صحرایی بررسی کردند. ۴۰ سر رت ماده نژاد ویستار را به طور تصادفی در ۵ گروه تقسیم کردند. در این مطالعه شاهد کاهش معنی‌دار قطر کف پای گروه مرهم مفاصل در مقایسه با گروه بیمار بودیم. از نظر فاکتورهای التهابی موجود در سرم نتایج نشان دادند که سطح سرمی IL-6، آنتی‌بادی ضدکلاژن و CRP در مقایسه با گروه کنترل بیمار از نظر آماری کاهش معنی‌دار یافته بود. همچنین از نظر بافت‌شناسی در گروه مرهم مفاصل روند التهاب، هایپرپلازی سینوویال، تشکیل پانوس و تخریب غضروف بهبود قابل توجهی حاصل شده بود. همچنین در تست آزمایشگاهی باعث بهبود عملکرد حرکتی شد. نتایج نشان داد پماد مرهم مفاصل می‌تواند موجب کاهش علائم پاتولوژیک و التهابی در بیماری شود که از بین پارامترهای مورد بررسی اثر قابل توجهی بر مهم‌ترین شاخص‌های سرمی بیماری نظیر IL-6 آنتی‌بادی ضد کلاژن و CRP داشته است. بنابراین می‌تواند کاندید خوبی برای مطالعه بیشتر جهت استفاده بالینی در انسان باشد (۳۹).

مجیدی و همکاران (۲۰۲۱) به بررسی مرهم مفاصل در کاهش التهاب مفصل و بیان ژن IL-1 β در مدل حیوانی آرتریت روماتوئید پرداختند. نتایج نشان داد پماد مرهم مفاصل به صورت معنی‌داری باعث کاهش بیان ژن IL-1 β شد که در نهایت منجر به کاهش التهاب و تورم در پنجه پای مدل حیوانی شد (۴۰).

۴-۱-۳. مطالعات سم‌شناسی

جهت سنجش حساسیت جلدی فرآورده پماد مرهم مفاصل به صورت زیر عمل شد:

⁶ Primary irritation

⁷ Erythma

⁸ Edema

⁹ McCreesh and Steinberg

¹⁰ Modified Draize

¹¹ Skin Sensitization

¹² Induction phase

¹³ Challenge phase

درمان، تأثیر دارو و دارونما نسبت به وضعیت قبل از درمان مثبت بوده و اختلاف معنی‌داری بین علائم بیماری قبل و بعد از درمان مشاهده گردید.

هیچ اختلاف معنی‌داری در امتیازبندی در افزایش حرکت مفصل زانو و کاهش ورم مفصل بین پماد گیاهی و دارونما مشاهده نشد. در سه گروه با استئوآرتریت خفیف، متوسط و شدید نیز اختلاف آماری معنی‌داری در بین گروه‌های درمانی یافت نشد (۴۲-۴۴).

۴-۲. اخذ مجوز و تجاری‌سازی

پماد مرهم مفصل پس از انجام ارزیابی‌های موفق، در سال ۱۳۸۴ با شماره ثبت اختراع ۱۴۳۶۹ در اداره کل ثبت شرکت‌ها و مالکیت صنعتی ثبت و قادر به اخذ مجوز تولید شد. سپس در سال ۱۳۹۵ با اخذ مجوز از سازمان غذا و داروی کشور با کد ثبت ۴۹۵۶۱۷۵۷۳۹۱۶۷۵۹۲ هم اکنون در داروخانه‌های سراسر کشور به صورت رسمی توزیع می‌شود.

۵. بحث

استراتژی کشف داروهای جدید بر اساس محصولات طبیعی و طب سنتی به عنوان یک موضوع تأثیرگذار در این زمینه می‌باشد. تحقیق و توسعه در بخش دارویی، بر تولید داروهای سنتی و بومی از طریق مطالعه بر روی گیاهان دارویی طب سنتی تأکید بسیاری دارد. گیاهان به عنوان اصلی‌ترین منبع متنوع مواد شیمیایی محسوب شده و پتانسیل بالقوه‌ای در انتخاب کاندیداهای مؤثر دارویی در زمینه درمان بیماری‌ها را دارند. اطلاعات به دست آمده در زمینه داروهای گیاهی طب سنتی منجر به حذف سه مانع مهم در زمینه تولید داروهای مرسوم شامل زمان، بودجه و سمیت داروهای رایج می‌گردد. فارماکولوژی معکوس الهام گرفته از طب سنتی یک راهکار منطقی جهت شناسایی کاندیداهای دارویی جدید ارائه می‌دهد. فارماکولوژی معکوس به عنوان نقطه شروع بر تجربیات بالینی، مشاهدات، و اطلاعات موجود در مورد بیماران

سطوح بسته ضروری بوده و مصرف پماد در این افراد توصیه نمی‌گردد (۴۱).

۴-۱-۴. مطالعات کارآزمایی بالینی

طی یک مطالعه پایلوت توسط مهدی برزی و همکاران (در طی سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۰) کارآزمایی بالینی پماد گیاهی مرهم مفصل در کاهش علائم مبتلایان به استئوآرتریت زانو در مقایسه با دارونما انجام شد. تعداد ۳۶ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو که درد مفصلی استئوآرتریت با یا بدون علائمی مانند تورم مفصلی و بی‌ثباتی و علائم رادیولوژیک واضح داشته و همگی واجد خصوصیات بیماران استئوآرتروز زانو بر طبق معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا^{۱۴} بودند، به صورت تصادفی انتخاب و به دو گروه مصرف‌کننده دارو و دارونما تقسیم‌بندی شدند. در مرحله یک، گروه اول پماد و گروه دوم دارونما را به مقدار ۱ تا ۱/۵ گرم روزی سه بار به مدت ۳ هفته استفاده کردند و پس از یک هفته وقفه جهت گذراندن دوره پاک‌سازی دارو از بدن^{۱۵} در مرحله دو برای گروه اول دارونما و گروه دوم پماد اصلی به مدت ۳ هفته تجویز شد. در آخر هر مرحله، بیماران پرسشنامه‌های مربوطه را تکمیل کردند. ارزیابی بیماران در سه حیطه بررسی شدت درد زانو، میزان ناتوانی بیماران هنگام انجام فعالیت‌های فیزیکی و میزان سفتی و خشکی مفصل زانو با استفاده از معیارهای پرسشنامه و چک‌لیست‌های سنجش بصری (VAS) و WOMAC^{۱۶} با شدت صفر تا ده انجام گرفت. بیماران بر اساس علائم بالینی و رادیوگرافی به سه گروه استئوآرتریت زانوی خفیف، متوسط و شدید تقسیم‌بندی شدند.

نتایج حاصل از بررسی‌ها نشان داد که اگرچه دارو و دارونما پس از طی دوره درمان در بیماران تأثیرات مثبتی داشته‌اند اما نتایج درمانی دارو در کاهش درد و بهبود عملکرد بیماران به طور معنی‌داری ($p < 0.01$) از دارونما بیشتر بوده است. از طرف دیگر در چهار حیطه ارزیابی بیماران در قبل و بعد از

¹⁴ American College of Rheumatology یا ACR

¹⁵ wash out period

¹⁶ Western Ontario and McMaster Universities

۷. تقدیر و تشکر

نویسندگان از تمامی عزیزانی که با راهنمایی‌های ارزشمند خود در تهیه این مقاله پژوهشی همکاری نموده‌اند، تشکر می‌نمایند.

۸. سهم نویسندگان

آزاده میزانی: ایده مطالعه، جستجوی منابع، نگارش اولیه مقاله
محسن ناصری: ایده مطالعه، مشاوره روش پژوهش، همکاری
در نگارش نهایی مقاله

رویا یارایی: مشاوره روش پژوهش، همکاری در نگارش نهایی
مقاله

داریوش مهدی برزی: مشاوره روش پژوهش، همکاری در
نگارش نهایی مقاله

راضیه جعفری حاجتی: جستجوی منابع، همکاری در نگارش
نهایی مقاله

فرزانه غفاری: مشاوره روش پژوهش، همکاری در نگارش نهایی
مقاله

فاطمه علیجانیها: جستجوی منابع، همکاری در نگارش نهایی
مقاله

زهره بهاءالدین: جستجوی منابع، همکاری در نگارش نهایی
مقاله

۹. تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

تکیه دارد. بنابر نظریه ماشلکار^{۱۷} میراث عظیم طب سنتی، پزشکی نوین و علوم نوین شامل تکنولوژی با بهره‌وری بالا سه ضلع یک مثلث طلایی را تشکیل می‌دهند (۴۵). با جمع شدن آنها در کنار هم، فارماکولوژی معکوس موجب تسریع تولید خلاقانه داروها با بیشترین اثربخشی و کمترین سمیت می‌شود (۱۰).

التهاب به عنوان یک عامل مهم در ایجاد بیماری‌های مختلف و ظهور علائم بالینی مرتبط باعث مشکلات بسیار جدید در بیماران می‌شود. تحقیقات انجام گرفته در زمینه روش‌های جدید درمان التهاب سعی دارند که متدهای جدیدتر؛ بهتر، مؤثرتر که در عین حال عوارض جانبی کمتری دارند را معرفی کنند. علی‌رغم داروسازی پیشرفته و داروهای شیمیایی فراوان جهت درمان التهاب، عدم ناکارآمدی و عوارض جانبی دارو برای بیماران مشکل‌ساز است. استئوآرتریت مفاصل به‌ویژه در مفصل زانو، یک بیماری مزمن و شایع بوده که بسته به شدت بیماری درمان‌های متفاوتی جهت کنترل درد و التهاب ناشی از آن وجود دارد. از میان درمان‌های موجود، داروهای موضعی متفاوتی جهت کنترل طولانی مدت درد ناشی از بیماری وجود دارند که اغلب دارای عوارض مختلفی می‌باشند (۲۳، ۴۶).

۶. نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که پماد مرهم مفاصل حاوی عصاره گیاهان دارویی فرمول‌بندی شده برگرفته از طب ایرانی و استفاده از روش فارماکولوژی معکوس، با توجه به مطالعات کارآزمایی بالینی متعدد انجام گرفته دارای تأثیرات مثبت و مفید ضدالتهابی و ضددرد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت مفاصل زانو بوده و بدون دارا بودن عوارض جانبی مهم و غیرقابل تحمل باعث افزایش کیفیت زندگی مبتلایان می‌شود.

¹⁷ Mashelkar

References

1. Graul AI, Cruces E, Stringer M. The year's new drugs & biologics, 2013: Part I. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)*. 2014;50(1):51-100.
2. Tobinick EL. The value of drug repositioning in the current pharmaceutical market. *Drug News Perspect*. 2009;22(2):119-25.
3. Patwardhan B. Ethnopharmacology and drug discovery. *Journal of ethnopharmacology*. 2005;100(1-2):50-2.
4. Patwardhan B, Vaidya AD. Natural products drug discovery: accelerating the clinical candidate development using reverse pharmacology approaches. *Indian J Exp Biol*. 2010;48:220-7.
5. Aggarwal BB, Prasad S, Reuter S, Kannappan R, R Yadav V, Park B, et al. Identification of novel anti-inflammatory agents from Ayurvedic medicine for prevention of chronic diseases: "reverse pharmacology" and "bedside to bench" approach. *Current drug targets*. 2011;12(11):1595-653.
6. Patwardhan B, Mashelkar RA. Traditional medicine-inspired approaches to drug discovery: can Ayurveda show the way forward? *Drug discovery today*. 2009;14(16):804-11.
7. Rezaeizadeh H, Alizadeh M, Naseri M, Shams AM. The traditional Iranian medicine point of view on health and disease. *J Publ Health*. 2009;38(1):169-72.
8. Gaffari F, Naseri M, Khodadoost M. Traditional Iranian medicine and the need for its revival and development. *Teb va Tazkiye*. 2010;19(3):63-71. (Persian).
9. Ghaffari F, Naseri M, Asghari M, Naseri V. Abul-Hasan al-Tabari: A review of his views and works. *Archives of Iranian Medicine*. 2014;17(4):299-301.
10. Surh Y-J. Reverse pharmacology applicable for botanical drug development—inspiration from the legacy of traditional wisdom. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2011;1(1):5-7.
11. Ahmadi A, Mohagheghi M, Karimi M, Golestanha SA, Naseri M. Anticancer effects of HESA-A in patients with metastatic colon cancer. *Integrative Cancer Therapies*. 2009;8(1):71-4.
12. Ahmadi A, Mohagheghi M, Karimi M, Golestanha SA, Naseri M, Faghihzadeh S, et al. Therapeutic effects of HESA-A in patients with end-stage metastatic cancers. *Integrative cancer therapies*. 2010;9(1):32-5.
13. Abolhassani H, Naseri M, Mahmoudzadeh S. A survey of complementary and alternative medicine in Iran. *Chinese journal of integrative medicine*. 2012;18(6):409-16.
14. Alijaniha F, Naseri M, Afsharypuor S, Fallahi F, Noorbala A, Mosaddegh M, et al. Heart palpitation relief with Melissa officinalis leaf extract: double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety. *Journal of ethnopharmacology*. 2015;22(164):378-84.
15. Naseri M. Evaluation of antiepileptic drugs in traditional Iranian medicine. Tehran: Shahid Beheshti University (Faculty of Medicine); 1992. (Persian).
16. Naseri V. Medications for the Hair diseases on Avicenna's views. Proceeding of the Ibn Sina International Conference; 2004; Tehran. (Persian).
17. Mozaffarpur S, Naseri M, Kamalinejad M, Esmaeili DM, Yousefi M, Mojahedi M, et al. Introduction of natural medicinal materia effective in treatment of constipation in Persian traditional medicine. *History of Medicine*. 2012;3(9):79-95. (Persian).
18. Ghaffari F, Alijaniha F, Fallahi F. Single remedies for khafagan in traditional Iranian medicine. *Journal of Islamic and Iranian Traditional Medicine*. 2013;4(1):1-11. (Persian).
19. Rezaeizadeh H. Adaptive explanation symptoms of "khader" and "Aya" in traditional Iranian medicine with Multiple sclerosis and clinical trial of the effect of selective traditional medicine product on Multiple Sclerosis-related fatigue level. Tehran: Tehran University (Faculty of Traditional Medicine); 2013. (Persian).
20. Khodaie S-A, Kamalinejad M, Emadi F, Naseri M. Prioritization of effective Materia Medica on diabetic foot ulcer in Persian medicine. *Daneshvar Medicine: Basic and Clinical Research Journal*. 2018;25(132):45-54. (Persian).
21. Abdolahinia A, Naseri M, Eslaminejad A, Ghaffari F, Velayati AA. Breathlessness from the Perspective of the Persian Medicine. *Tanaffos*. 2016;15(4):191.
22. Hajiheydari MR, Yarmohammadi ME, Izadi P, Jafari F, Emadi F, Emaratkar E, et al. Effect of Nepeta bracteata Benth. on allergic rhinitis symptoms: A randomized double-blind clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2017;22(128):1-6.

23. Michael JW-P, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010;107(9):152-62.
24. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan J, Protheroe J, Jordan K. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2015;23(4):507-15.
25. Ringdahl EN, Pandit S. Treatment of knee osteoarthritis. *American family physician*. 2011;83(11):1287-92.
26. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan M, Arden N, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra S, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22(3):363-88.
27. Kaith B, Kaith N, Chauhan N. Anti-inflammatory effect of Arnebia euchroma root extracts in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 1996;55(1):77-80.
28. Ballabh B, Chaurasia O, Ahmed Z, Singh SB. Traditional medicinal plants of cold desert Ladakh—used against kidney and urinary disorders. *Journal of ethnopharmacology*. 2008;118(2):331-9.
29. Fan H, Yang M, Che X, Zhang Z, Xu H, Liu K, et al. Activity study of a hydroxynaphthoquinone fraction from Arnebia euchroma in experimental arthritis. *Fitoterapia*. 2012;83(7):1226-37.
30. Avicenna (IbnSina) H. Ghanoon dar Teb (Canon). Tehran: Soroush Press; 2005. (Persian).
31. Khatamsaz M. The common traditional herbal medicine of Iran. 2nd ed. Tehran: Tehran University of Medical Sciences Press; 1999. (Persian).
32. Aghilikhorasani M. Makhzan-al-Advia. Tehran: Institute of Medical History, Islamic and Complementary Medicine, Iran University of Medical Sciences; 2009. (Persian).
33. Liu H, Jin Y-S, Song Y, Yang X-N, Yang X-W, Geng D-S, et al. Three new compounds from Arnebia euchroma. *Journal of Asian natural products research*. 2010;12(4):286-92.
34. Fan H-Y, Zhang Z-L, Liu K, Yang M-Y, Lv W-H, Che X, et al. Effectiveness of a hydroxynaphthoquinone fraction from Arnebia euchroma in rats with experimental colitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(48):9318-27.
35. Varaei S, Ghafourzadeh Toomatari B, Mohammad M, Yekaninejad MS, Kazemi FS, Khadem E. Effect of Arnebia Euchroma poultice on the prevention of peripheral intravenous catheter-related phlebitis: A randomized clinical trial. *Hayat*. 2018;24(1):59-70. (Persian).
36. Chang M-J, Huang G-J, Ho Y-L, Lin I-H, Huang S-S, Chang T-N, et al. Study on the antioxidant activities of crude extracts from the roots of Arnebia euchroma and Lithospermum erythrorhizon. *Extraction*. 2008;7(13):113-21.
37. Su P-F, Staniforth V, Li C-J, Wang C-Y, Chiao M-T, Wang S-Y, et al. Immunomodulatory effects of phytocompounds characterized by in vivo transgenic human GM-CSF promoter activity in skin tissues. *Journal of biomedical science*. 2008;15(6):813-22.
38. Khalili-Najafabadi M, Naseri M, Asghari M, Talebi-Mazrae-Shahi A, Emadi F, Mohseni Moghaddam P, et al. Anti-inflammatory effect of marhame-mafasel ointment in male rats. *Qom Univ Med Sci J*. 2015;8:27-33. (Persian).
39. Haji Khodaverdi Khani H. The effect of Marhame-mafasel ointment on inflammatory factors, IL-6 and anti-collagen antibody in a collagen-induced arthritis rat model. Tehran: Shahed University; 2020. (Persian).
40. Majidi M, Heidarnejad F, Naseri M, Bonakdar S, Salimi M, Yaraee R. Marham-Mafasel decrease joint inflammation and IL-1 β gene expression in rheumatoid arthritis animal model. *Veterinary Medicine and Science*. 2021;7(4):1417-25.
41. Ostad N. Toxicology report of Marhame-Mafasel mointment: Investigation of non-irritability and allergenicity of Marhame-Mafasel: Unpublished; 2008. (Persian).
42. Mahdi Barzi D, Naseri M, Faghihzade S, Kamalinejad M, Bahrami M. Efficacy of Herbal Joint Ointment â Aâ in the Treatment of Primary Knee Osteoarthritis: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Daneshvar Medicine: Basic and Clinical Research Journal*. 2008;16(77):49-56. (Persian).
43. Soltanian AR, Mehdibarzi D, Faghihzadeh S, Naseri M, Gerami A. Mixture of Arnebia euchroma and Matricaria chamomilla (Marhame-Mafasel) for pain relief of osteoarthritis of the knee—a two-treatment, two-period crossover trial. *Archives of medical science: AMS*. 2010;6(6):950-5.
44. Soltanian AR, Faghihzadeh S, Mehdibarzi D, Gerami A, Naseri M, Cheng J. Assessment of

Marhame-Mafasel Pomade Effect on Knee Osteoarthritis with Non-Compliance. *J Res Health Sci*. 2009;9(2):19-24.

45. Mashelkar RA. Second World Ayurveda Congress (Theme: Ayurveda for the Future)-Inaugural Address: Part I. *eCAM*. 2008;5(2):129-31.

46. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. Robbins' Basic Pathology. New York: McGraw-Hill's Companies; 2007.



MHJ

Medical History Journal

Autumn 2021; 13(46): e26

<https://doi.org/10.22037/mhj.v13i46.36240>

Journal Homepage: <http://journals.sbmu.ac.ir/en-mh>



ORIGINAL RESEARCH

From *Arnebia euchroma* to Marhame-Mafasel medicine: The importance of Iranian traditional medicine in designing new drugs

Azadeh Mizani¹, Mohsen Naseri^{1*}, Roya Yaraee², Darioush Mahdi Barzi³, Razieh Jafari Hajati¹, Farzaneh Ghaffari⁴, Fatemeh Alijaniha¹, Zahra Bahaeddin¹

1. Traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.

2. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

3. Assistant Professor of Orthopaedics, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

4. School of Traditional Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Received: 6 April 2021

Accepted: 16 September 2021

Published online: 2 October 2021

Keywords:

Arnebia Euchroma

Persian Medicine

Knee Osteoarthritis

Marhame-Mafasel Ointment

* **Corresponding Author:** Mohsen Naseri

Address: Traditional Medicine Clinical Trial Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.

Email: naseri@shahed.ac.ir

ABSTRACT

Background and Aim: Persian medicine dating back to ten thousand years, has ability to solving some of the present medical problems. In recent years, many studies have been conducted to investigate the effects of various drugs of Persian medicine on special symptoms and different diseases. Knee osteoarthritis is the most common form of arthritis, consist of inflammation, major joint structural changes, causing pain and functional disability and at least decrees patients' quality of life. MM ointment according to Persian medicine and reverse pharmacology is consist of *Arnebia euchroma*. L. This study intends to review these plant and the performed studies, to summarize the process of production of MM ointment and its effectiveness in these disease.

Materials and Methods: Published sources from reliable Iranian and foreigner journals, books and thesis were used in these article.

Findings: *A. euchroma* from the family of Boraginaceae, distributed in Asia and dry region of Africa. Its prominent components are Shikonin and Alkannin with widespread pharmacologic properties such as anti-inflammation, anti-microbial and anti-cancer effects. According to animal study and some clinical trials on patient with knee osteoarthritis, results showed positive anti-inflammatory and analgesic effects of MM ointment on primary knee osteoarthritis.

Ethical Considerations: Honesty and trustworthiness have been observed in using the sources to write the article.

Conclusion: MM ointment containing *Arnebia euchroma* using Persian medicine and reverse pharmacology with positive anti-inflammatory and analgesic effects on patients with knee osteoarthritis, was more tolerable, with no considerable side effects, it leads to increase the patient quality of life.

© Copyright (2018) Medical Ethics and Law Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Cite this article as:

Mizani A, Naseri M, Yaraee R, Mahdi Barzi D, Jafari Hajati R, Ghaffari F, Alijaniha F, Bahaeddin Z. From *Arnebia euchroma* to Marhame-Mafasel medicine: The importance of Iranian traditional medicine in designing new drugs. *Medical History Journal* 2021; 13(46): e26.

This open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).