

بررسی بالینی اثرات ضد دیسمنوره قطره ویتاگنوس

زهرة شاه حسینی*(M. Sc.)⁺ غلامرضا امین*(M. Sc.)^{**}
محمد حسین صالحی سورمقی
ماه منیر دانش*(M. Sc.)
کبرا عابدیان*(M. Sc.)^{***}

چکیده

سابقه و هدف: قاعدگی دردناک یا دیسمنوره یکی از بیماری‌های شایع زنان و علت اصلی مراجعه به کلینیک‌های زنان است که سبب اتلاف وقت و مشکلات متعدد برای دختران و زنان می‌شود. این مطالعه تأثیر قطره ویتاگنوس و مقایسه آن با دارونما را در درمان دیسمنوره اولیه بررسی می‌کند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی دو سوکور، 60 دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مبتلا به قاعدگی دردناک اولیه، به طور تصادفی در دو گروه 30 نفره دارو و دارونما قرار گرفتند. به هر گروه روزانه 40 قطره ویتاگنوس و یا دارونما به مدت 3 ماه داده شد. جهت گردآوری اطلاعات از پرسشنامه، مصاحبه و مشاهده استفاده شد و در پایان ماه اول، دوم و سوم پس از درمان شدت درد و علائم همراه ثبت گردید.

یافته‌ها: نتایج پژوهش نشان داد که شدت درد در گروه تجربی به میزان 70 درصد کاهش یافت.

استنتاج: قطره ویتاگنوس می‌تواند به عنوان یک داروی مؤثر با کمترین عوارض جانبی برای درمان دیسمنوره اولیه مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: دیسمنوره، ویتاگنوس، داروی گیاهی

مقدمه

و محل کار منجر به تلف شدن میلیون‌ها ساعت کار مفید می‌شود (1،2). علاوه بر مشکلات اقتصادی، دیسمنوره بر روابط اجتماعی نیز تأثیر می‌گذارد. در این دوران زنان برای انجام کارهای خانه کم حوصله هستند و تغییرات خلقی که ایجاد می‌شود روی روابط آنان با همسر و فرزندان تأثیر می‌گذارد (3).

دیسمنوره یک واژه یونانی برای توصیف انقباضات دردناک عضلات رحمی در طی قاعدگی و یکی از شایع‌ترین بیماری‌های زنان می‌باشد. نیمی از دختران در دوران قاعدگی درد خفیفی دارند و 10 درصد از آنها به مدت یک تا سه روز در هر ماه کاملاً به استراحت مطلق نیاز دارند و توانایی خود را برای انجام کارهای روزمره از دست می‌دهند. دیسمنوره به عنوان بزرگ‌ترین علت غیبت از مدرسه

* کارشناس ارشد مامایی، اعضای هیئت علمی (مربی) دانشگاه علوم پزشکی مازندران + * ساری :
بلوار خزر- دانشکده پرستاری مامائی نسبیه
** اعضای هیئت علمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران *** کارشناس ارشد
مامایی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
E تاریخ دریافت : 83/10/30 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 84/1/22 تاریخ
تصویب: 84/8/25

جهان را دارد (17). پزشکان یونان باستان از آن جهت تسهیل زایمان و کنترل خونریزی بعد از زایمان استفاده می کردند. هم‌چنین الکنیدی و سمرقندی دو دانشمند ایرانی در حدود 800 سال قبل آن را به عنوان بهبود دهنده بیماری‌های زنان معرفی کرده‌اند (18). مادائوس در آلمان (1930) گزارش‌هایی از اثرات درمانی گیاه ویتکس انتشار داد و دارویی به نام آگنولیت از آن تهیه نمود که جهت مصرف در اختلالات قاعدگی و یائسگی مورد استفاده می باشد و در سال 1996 در کتاب رسمی داروسازی در آلمان ثبت شد. در سال 1986 محققین امریکایی و کانادایی داروی گیاهی ویتکس را به عنوان ترکیبی گیاهی و به منظور متعادل کننده هورمون های بدن زنان و رفع اختلالات قاعدگی و یائسگی به بازار دارویی عرضه نمودند (19 و 18).

در ایران نیز (1370) تحقیقاتی در مورد گیاه شناسی، کشت، فرماکوکینوزی و تهیه آن شروع شد و از سال 1375 دارویی به نام «ویتاگنوس» تولید و به بازار دارویی ایران ارائه گردید. عوارض جانبی این دارو بسیار کم و شامل اختلالات مختصر دستگاه گوارش، راش‌های پوستی مختصر و خارش در 2 درصد از مصرف کنندگان می باشد (20).

مطالعات اخیر نقش ویتاگنوس را در درمان تعدادی از اختلالات و بیماری های زنان از جمله سندرم پیش از قاعدگی، علائم همراه با یائسگی، دردهای

بیماری‌های زنان است. گرچه تاکنون روش‌های مختلف درمانی به منظور رفع این مشکل پیشنهاد گردیده اما موفقیت قابل توجهی در بسیاری از روش‌ها حاصل نگردیده است. مضافاً بر این که عوارض جانبی تعدادی از درمان های دارویی نباید از نظر دور نگاه داشته شود و تعدادی از افراد نیز تمایل به استفاده از دارو ندارند.

داروهای مهار کننده پروستاگلندین‌ها و داروهای هورمونی (5 و 4 و 1)، داروهای توکولیتیک (8-6) ویتامین‌ها و مکمل های غذایی (9)، طب سوزنی (10)، طب فشاری (11)، آب درمانی (12)، تکنیک‌های آرام‌سازی و هیپنوتیزم (13). جهت بهبود دیسمنوره پیشنهاد شده است.

از روش های نوین طبیعی درمانی، داروهای گیاهی است که از سال ها پیش برای درمان تعدادی از بیماری‌های زنان مانند؛ سندرم پیش از قاعدگی، قاعدگی های نامنظم، علائم یائسگی و دردهای قاعدگی پیشنهاد شده است (14-16).

از جمله داروهای گیاهی که در درمان اختلالات قاعدگی کاربرد دارد قطره ای گیاهی با نام ژنریک «ویتاگنوس» و ترکیبی برگرفته از گیاه ویتکس (گیاه پنج انگشت، گیاه زنان) می باشد. این گیاه بومی نواحی مدیترانه‌ای، آسیای مرکزی، ایتالیا، آلمان و در ایران نیز بومی می‌باشد و دارای سابقه طولانی در گیاه درمانی و طب سنتی اکثر نقاط

مقیاس دیداری درد جهت سنجش شدت درد بود.

به منظور تعیین اعتبار علمی پرسشنامه از روش اعتباری محتوی استفاده شد. در خصوص مقیاس دیداری درد لازم به ذکر است که این مقیاس عبارت است از خطی به طول 10 سانتی متر که ابتدا و انتهای آن با اعداد صفر و ده درجه بندی شده است به نحوی که صفر نشانه عدم وجود درد و 10 معادل شدیدترین دردی است که فرد ممکن است تجربه نماید. این ابزار مقیاسی استاندارد بوده و روایی و پایایی آن طی مطالعات متفاوت به اثبات رسیده است (13).

داروی ویتاگنوس مورد استفاده قطره ای 30 میلی لیتری حاوی 8-9 درصد عصاره میوه گیاه زنبیله (Vitex Agnus Castus) در محلول هیدروالکلی با شماره سری 7801 محصول لابراتوار داروسازی پورسینا بود. قطره دارونما ساخت همین لابراتوار بوده و با استفاده از پایه اصلی ویتاگنوس و بدون استفاده از عصاره گیاه پنج انگشت تهیه شده و از نظر ظاهری شبیه به داروی اصلی می باشد.

پس از اطلاع رسانی اولیه در خصوص کلیات طرح و جلب همکاری افراد داوطلب، افراد واجد شرایط ورود به مطالعه با استفاده از فرم انتخاب نمونه، انتخاب شدند. سپس فرم پرسشنامه و جدول ارزیابی شدت درد با استفاده از مقیاس دیداری درد و علائم همراه با آن قبل از شروع درمان، توسط واحدهای مورد پژوهش تکمیل گردید و به هر کدام از افراد بر حسب زوج یا فرد بودن شماره پرسشنامه 6 قطره ویتاگنوس و یا 6 قطره دارونما داده شد و

پیستانی و اختلالات ترشح پرولاکتین به اثبات رسانده است (21 تا 28). این گیاه دارای اثراتی دپامینرژیک بوده و ترکیبات مهم آن و خصوصاً اسانس گیاه با اثر بر روی محور هیپوتالاموسی - هیپوفیز اثرات خود را اعمال می کند و سبب کاهش ترشح FSH و آزاد شدن LH و افزایش سطح پروژسترون می شود. در حقیقت اثرات فیزیولوژیک - فارماکولوژیک این دارو سبب می شود که بدن انسان به طور طبیعی، کاهش یا افزایش هورمونی را متعادل نماید (29 و 30).

از آنجایی که مطالعه ای در مورد اثرات ویتاگنوس بر تخفیف درد دیسمنوره گزارش نشده است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر قطره ویتاگنوس بر روی تخفیف شدت درد قاعدگی های دردناک اولیه می باشد.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی دو سوکور، 60 دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی مازندران مبتلا به حداقل درجه 2 دیسمنوره اولیه که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند و از نظر سن، رشته تحصیلی، سن اولین قاعدگی، کیفیت و شدت دردهای قاعدگی و مدت و شدت خونریزی ماهیانه همسان شده بودند، به طور تصادفی در دو گروه مورد و شاهد قرار گرفتند.

ابزار جمع آوری اطلاعات شامل: پرسشنامه سه قسمتی فرم انتخاب نمونه، فرم مشخصات دموگرافیک، تاریخچه قاعدگیها، جدول ارزیابی شدت درد و سایر علائم همراه با دیسمنوره از قبیل سردرد، تهوع و استفراغ، دفع خت، تغییرات خلق و خوی و

جدول شماره 2: نشان می‌دهد که بین مدت و شدت خونریزی دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ($P > 0/05$).

جدول شماره 2: توزیع فراوانی نمونه‌های مورد پژوهش برحسب مدت و شدت خونریزی در دو گروه مورد و شاهد

فراوانی	گروه	مورد n=30	شاهد n=30
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
مدت خونریزی (روز)			
3-4	8 (27)	4 (13)	8 (27)
5-6	18 (60)	22 (74)	14 (46)
7 و بیشتر	8 (26)	24 (80)	6 (20)
شدت خونریزی متوسط			
شدید			

سایر علائم همراه با دیسمنوره قبل از شروع درمان در نمونه‌ها عبارت بوده از: خستگی و بی‌حوصلگی (87 درصد)، دفع خسته (73 درصد) تهوع (87 درصد)، استفراغ (63 درصد)، اسهال (12 درصد) که در دو گروه شاهد و مورد همگن بود. میانگین شدت درد در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت اما طی ماه‌های اول، دوم و سوم بعد از درمان، این تفاوت معنی‌دار شد، جدول شماره 3.

جدول شماره 3: مقایسه میانگین شدت درد قبل و بعد از درمان و در نمونه‌های دو گروه مورد و شاهد

گروه	مورد n=30	شاهد n=30	P
شدت درد			
قبل از درمان	± 1/5	± 1/1	0/05
یک ماه پس از درمان	7/9	7/4	>
دو ماه پس از درمان	± 1/2	7/2 ± 1	0000
سه ماه پس از درمان	3/1	7 ± 1	0000
	0/8	7 ± 0/8	0000
	2/5±		
	0/6		
	2/3±		

به نمونه‌ها توصیه شد که از اولین روز قاعدگی 40 قطره از ترکیب داده شده را به مدت 3 ماه روزانه، ممتد و صبح ناشتا مصرف نمایند و از هیچ داروی کمکی دیگری برای تخفیف علائم دیسمنوره استفاده ننمایند. با توجه به این که ورود به این مطالعه کاملاً داوطلبانه بوده و توجیه افراد در خصوص طرح و درخواست همکاری صورت گرفته بود لذا تماس‌های مکرر با نمونه‌ها نشان دهنده مصرف منظم دارو طی دوره درمان بوده در انتهای دوره قاعدگی اول، دوم و سوم پس از درمان شدت درد و علائم همراه با قاعدگی مورد ارزیابی قرار گرفت.

جهت تجزیه و تحلیل آماری آزمون‌های تی، تی زوج شده و کای دو تحت نرم افزار SPSS استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج مطالعه نشان داد میانگین سنی نمونه‌های گروه مورد و شاهد به ترتیب $22/3 \pm 1/4$ و $22/2 \pm 1/6$ سال بود و تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. جدول شماره 1 میانگین سن، سن منارک و سن شروع دیسمنوره را در واحدهای مورد پژوهش نشان می‌دهد.

جدول شماره 1: میانگین سن، سن منارک و سن شروع دیسمنوره در نمونه‌های دو گروه مورد و شاهد

میانگین	گروه	مورد n=30	شاهد n=30	P
سن		± 1/4	± 1/6	0/05
سن منارک		22/3	22/2	>
سن شروع دیسمنوره		13/1 ± 1	± 0/9	0/05
		1/5	13/2	>
		15/1±	15/4 ± 1	0/05
				>

تأثیر ویتکس را بر سندرم پیش از قاعدگی با ویتامین B₆ مقایسه نمودند میزان بهبودی مصرف کنندگان ویتکس دو برابر مصرف کنندگان B₆ بود (23).

به نظر می‌رسد نقش اصلی گیاه ویتکس در درمان برخی از بیماری‌های زنان، از طریق تأثیر آن بر هورمون‌ها می‌باشد. بررسی‌ها نشان داد که ترکیبات مهم و خصوصاً اسانس گیاه که شامل فلانوئیدها (کاستی‌سین)، ایلروئید گلیکوزیدها (آکسوبین و آگنوزید) و روغن‌های فرار می‌باشد مستقیماً بر غده هیپوفیز به‌خصوص بخشی که LH را ترشح می‌نماید تأثیر نموده و منجر به افزایش سطح پروژسترون می‌گردد و اختلالاتی که به نوعی می‌تواند ناشی از افت هورمون‌ها در اواخر سیکل قاعدگی باشد همانند سندرم پیش از قاعدگی و دیسمنوره را تعدیل می‌نماید (19، 17).

تأثیر ویتاگنوس از طریق تعدیل هورمون‌های زنانه طی مطالعات دیگر نیز به اثبات رسیده است مطالعه Milewicz بر روی 52 زن با هیپرپرولاکتینمی نشان داد که این ترکیب می‌تواند مقادیر پرولاکتین را به اندازه‌های طبیعی برگرداند (26). این اثر در مطالعاتی که بر روی موش‌ها انجام شده نیز ثبات رسیده است چست بری (پنج انگشت) آزاد شدن پرولاکتین از سلول‌های هیپوفیز را احتمالاً به واسطه اتصال به گیرنده‌های دو پامین متوقف می‌نماید که این اثر وابسته به دوز می‌باشد (32). در این مطالعه بیشترین اثرات درمانی در پایان سیکل سوم درمان حاصل شده به‌نوعی که میانگین شدت درد قبل از درمان از 7/9 به 3/1 (در پایان سیکل اول درمان)، 2/5 (پایان سیکل دوم درمان)

نتایج نشان داد که شدت درد در اولین سیکل درمان 60 درصد کاهش یافت و این کاهش شدت درد تا پایان ماه سوم مصرف دارو، به 70 درصد رسید. در حالی که این کاهش در گروه کنترل در اولین ماه مصرف 1/2 درصد بود و تا پایان ماه سوم حداکثر به میزان 6 درصد کاهش یافت. یافته‌های پژوهش نشان داد که تفاوت معنی‌داری در میانگین شدت درد نمونه‌های با دیسمنوره درجه 2 و 3 قبل و بعد از درمان وجود نداشت. همچنین نتایج نشان داد که ویتاگنوس بر بعضی از علائم همراه با دیسمنوره مانند، خستگی، بی‌حوصلگی، تهوع و استفراغ و دفع لخته اثرات کاهشی و تخفیفی داشته است ($P < 0/05$). اما در خصوص اثرات درمانی آن بر اسهال و لرز همراه با دیسمنوره به دلیل کاهش تعداد نمونه‌هایی که مشکلات فوق را ذکر کرده بود. آزمون‌های آماری انجام نگرفت. همچنین دو نفر از افراد مورد مطالعه به دلیل تهوع در حین مصرف دارو از مطالعه خارج شدند.

بحث

یافته‌های پژوهش نشان داد که ویتاگنوس طی 3 ماه درمان می‌تواند منجر به کاهش شدت دردهای قاعدگی شود. Schellenberg (2001) در نوعی کارآزمایی بالینی در «درمان سندرم پیش از قاعدگی با عصاره میوه گیاه ویتکس» به مدت 3 ماه مشاهده کرد که در 52 درصد از گروه مورد در مقایسه با 24 درصد از گروه شاهد علائم این سندرم تخفیف پیدا کرده (31). همچنین در مطالعه‌ای که (1997)

همراه با یائسگی مانند گر گرفتگی، بی‌خوابی و اضطراب، خلق افسرده و سوزش ادرار را به میزان زیادی کاهش دهد (33). با توجه به یافته‌های این بررسی توصیه می‌شود که مطالعات بیشتری در خصوص اثرات قطره ویتاگنوس بر روی تخفیف علائم دیسمنوره و با طول درمان بیشتر طراحی گردد تا در صورت تأیید اثرات درمانی مثبت آن، این ترکیب که در بازار دارویی موجود بوده در درمان قاعدگی‌های دردناک مورد توجه قرار گیرد. و نیز پیشنهاد می‌شود با توجه به این که تعدادی از مصرف‌کنندگان از طعم و مزه تلخ گیاه و متعاقب آن تهوع و استفراغ خفیف شاکبی بوده‌اند لذا در صورت امکان تغییراتی از نظر فارماکولوژی در ترکیب فعلی داده شود تا این عارضه به حداقل برسد.

و 2/3 در پایان سیکل سوم درمان رسید. لازم به ذکر است گرچه اثرات ویتکس از 10 روز پس از مصرف آغاز می‌شود ولی جهت رسیدن به اثر قابل قبول سه ماه وقت لازم است و حداکثر اثر، در طی 6 ماه یا بیش‌تر حاصل خواهد شد (20). چنانچه یافته‌های مطالعه Dittmar نشان داد که علائم ناشی از سندرم پیش از قاعدگی بعد از 166 روز درمان در 90 درصد از نمونه‌ها به طور کامل تخفیف و در 10 درصد باقی‌مانده نیز بعد از 25 روز به طور متوسط اثرات بهبودی ظاهر می‌گردد (22). نتایج این مطالعه نشان داد که این روش درمانی سبب کاهش تهوع و استفراغ، کاهش دفع‌لخته و بهبود تغییرات خلق و خوی همراه با قاعدگی‌های دردناک در گروه دارو در مقایسه با دارونما شده است. بررسی دیباجی نیز نشان داد که گیاه ویتکس می‌تواند علائم

فهرست منابع

1. Janathane S. Berek. *Novak's Textbook of Gynecology* 13th edition, 2002.
2. Kennedy S. "Primary dysmenorrhea". *Lancet*, 1997; 19: 34 (9059), P: 11116.
3. Wood C. *Hand book of psychosomatic obstetrics and Gynecology*. 1993.
4. Daniel L, Clarke – Pearson M. Yousoff Dawood. *Green's Gynecology*. Fourth edition. 1990.
5. Kenneth Y, Ryan, Ross S Berkowitz. *Kistner's Gynecology*. Seventh edition, 1999.
6. Gokhale L.B, "Curative Treatment of primary (Spasmodic) dysmenorrhea". *Indian J med Res*. 1996; 103: 227-231.
7. Kostrzewska A, Laudanski T, Batra S. "inhibition of contractile responses of human myometrium and intramyometrial arteries by potassium channel openers". *ACTA obstetrical Gynecol scand*. 1996; 75 (10): 886-891.
8. Anna K. Tedeusz L. Satish B. "Potent inhibition by tamoxifen of spontaneous and agonist induced contraction of the human myometrium and intramyometrial arteries". *J obst Gynecol*. 1997; 176: 381-6.

9. امامقلي خوشه چين، ت. «بررسی اثر ویتامین E در درمان دیسنوره اولیه». *ششم*. 1377.
10. Wilson M, Farquhar C, Kennedy S, et al. "Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhea". *Cochrane library* 2000; 4.
11. سيد آقامري، زهرا بيگم. «بررسی تأثیر طب فشاري بر شدت درد قاعدگي دردناك اوليه در دختران دانشجوي ساكن خوابگاه هاي دانشگاه علوم پزشکی مازندران». *ششم*. 1377.
12. کاظمي، اشرف. «بررسی اثر پرنوشي بر شدت درد دیسنوره اولیه». *ششم*. 1379.
13. Maccoffery, Margo. "pain", *clinical manual for nursing practice. first edition*. 1989.
14. امين زاده، شهرام. «درمان گياهي تنش هاي پيش از قاعدگي». *ششم*. 1378.
15. سودي، مليحه. «بررسی اثر اسانس رازیانه در درمان دیسنوره اولیه». *ششم*. 1378.
16. صمصام شريعت، سيدهادي، معطر، فريبرز. «چاپ هفتم. انتشارات روزبهاني». 1376.
17. K. Schnaubelt. "Essential oil therapy according to tradition chinese medical concepts". *International Journal of Aromatherapy*. 2005; 15(2): 98-105.
18. مير حيدري، حسن. معارف گياهي، (ششم). 1384.
19. HHp: // *WWW. Health well. Com* / health notes/ Herb/ vitex.com
20. مجردي، رضا. گياه - چاپ اول - انتشارات بهار 1383.
21. W. Wultke, H. Jarry, V. Christoffel and et al. "chaste tree (vitex agnus-castus) - Pharma cology and clinical indications". *Phyto medicine*, 2003; 10(4): 348-357.
22. Dittmar FW, Bohnert KJ, et al. "premanstural synderom: treatment with a phytopharma ceuthical". *Tw Gynakal* 1992; 5: 60-68.
23. Lauritzen CH, Reuter HD, Repge R, et al. "treatment of premenstural tenson syndrom with vitex agnus castus: controlled, Double blind study versus pyridoine". *Phytomed* 1997; 4: 183-9.
24. Sliutz G, Speiser P, et al. "Agnus Castus extracts in Lnhabit prolactin secretion of a pituitary cells". *Horm metal Res* 1993; 25: 253-5.
25. Bohnert KJ. "The use of vitex agnus castus for hyperprolactinemia". *quart rev Nat med*. 1997 Spring : 19-21.
26. Milewicz A, et la. "vitex agnus castus extracted in the treatment of luteal phase defect due to latent hyperprolactinemia". *German Journal of Auzneim, Forsch Drug - Res*. 1993; 43(7): 752-756.
27. Halaska M, Raus R, Beles P, martan A, et al. "Therapy of cyclicbreast pain with vitex agnus - Castus extract". *English*

- Journal of Creska – Gqnekal*. 1998; 63(5): 383-392.
28. Antolic –A, Pepelijnjak – S, Kustrak – D. “Antibacterial and Antifungal activities of the Vitex agnus – Castus – extracts”. *English Jour of Acta – pharm*. 1996; 46 (3): pp: 201-206.
29. Barbara chopin Lucks RA. “Vitex agnus castus essential oil and menopausal balance:a research update”. *Complementary therapies in Nursing and Midwifery*. 2003; 9(3):157-160.
30. J. Liu, J.E. Burdette, Y. sun and et al. “Isolation of linoleic acid as an estrogenic compound from the fruits of vitex agnus castus (Chaste – berry)”. *Phyto medicine*, 2004; 11(1): 18-23.
31. Schellen berg. R. “Treatment for the premenstrual syndrom with agnus castus fruitex tract: Prospective randomized, Placebo controlled study”. *BMJ*, 2001; 322 (7279): 134-137.
32. Volkor, Schulz. Roundolf, Hanzel. Varro E, Taylor. “*Rational Phytotherapy*”. Third edition, Springs USA, 1998; PP: 240.
33. دیباچی زهرا. « اثر قطره ویتاگنوس در درمان علایم بعد از یائسگی در مقایسه با دارونما ». 1379