



วารสาร ไทยโกกัชชินิพนธ์

ปีที่ 3 ฉบับเดือนกรกฎาคม 2549 (หน้า 1-12)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



แบล็กโคฮอสสำหรับการรักษาอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือน ในสตรีวัยทอง

(Black cohosh for the treatment of menopausal symptoms)

ภก.ดร.ไพบุลย์ นันทนากรณ์

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0601-01

จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 มกราคม พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ : 1 มกราคม พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือนในสตรีวัยทอง
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงลักษณะทางพฤกษศาสตร์ สรรพคุณ องค์ประกอบทางเคมี กลไกการออกฤทธิ์ อาการข้างเคียง ข้อห้ามใช้ ขนาดและระยะเวลาในการใช้ของต้นแบล็กโคฮอสสำหรับการใช้ในการรักษาอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือน

บทคัดย่อ

สารสกัดจากต้นแบล็กโคฮอสเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับสตรีวัยทองเพื่อบรรเทาอาการต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือน การบริโภคผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดนี้เป็นวิธีรักษาทางเลือกสำหรับสตรีวัยทองผู้ที่ต้องการหลีกเลี่ยงการบำบัดด้วยฮอร์โมนทดแทนซึ่งมีข้อเสียคือ สามารถก่อให้เกิดมะเร็งที่เต้านมและมดลูก ตลอดจนความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะลิ้มเลือดหลุดอุดตันหลอดเลือดดำ บทความนี้กล่าวถึงลักษณะทางพฤกษศาสตร์ ประโยชน์การใช้ องค์ประกอบทางเคมี กลไกการออกฤทธิ์ การศึกษาทางคลินิก อาการข้างเคียง ข้อห้ามใช้ รวมถึงขนาดและระยะเวลาในการใช้ เพื่อให้ผู้อ่านได้มีความรู้ความเข้าใจเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดนี้

คำสำคัญ

Black cohosh, *Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*, menopause
menopausal symptoms, hot flashes

1. บทนำ

อาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือน (menopausal symptoms) เช่น ร้อนวูบวาบ (hot flashes) ภาวะซึมเศร้า ภาวะอารมณ์แปรปรวน ปวดศีรษะ อาการใจสั่น (heart palpitation) การนอนไม่หลับ ภาวะช่องคลอดแห้ง อาการปวดข้อ ผิวหนังไม่เต่งตึง ภาวะกระดูกพรุน เป็นต้น¹ มักพบในสตรีเมื่อเข้าสู่วัยหมดประจำเดือนหรือวัยทองในช่วงอายุเฉลี่ยประมาณ 50 ปี ซึ่งสาเหตุการเกิดของอาการเหล่านี้เกี่ยวข้องกับปริมาณของฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) ในร่างกายที่ลดลง อาการเหล่านี้อาจรบกวนการใช้ชีวิตอย่างเป็นปกติสุขของสตรีวัยทองได้ ในปัจจุบันการบำบัดด้วยการใช้ฮอร์โมนทดแทน เช่น เอสโตรเจน จัดว่าเป็นวิธีการรักษาเบื้องต้นสำหรับการบำบัดอาการเหล่านี้² แต่อย่างไรก็ตามวิธีการนี้อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่อันตรายเมื่อได้รับฮอร์โมนทดแทนในระยะยาวนาน³ เช่น การก่อให้เกิดมะเร็งที่เต้านมและมดลูก รวมถึงความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นสตรีวัยทองหลายคนจึงพยายามหลีกเลี่ยงการได้รับฮอร์โมนทดแทน โดยการหาวิธีการบำบัดด้วยวิธีอื่น ๆ ที่เชื่อว่าจะสามารถบรรเทาอาการได้ เช่น การรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มที่ทำมาจากถั่วเหลือง⁴ การรับประทานวิตามินอี⁵ การฝังเข็ม⁶ หรือการบริโภคผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เชื่อว่าจะสามารถบำบัดอาการเหล่านั้นได้ หนึ่งในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งเป็นที่นิยมสำหรับการบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือนในตลาดสหรัฐอเมริกาคือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ได้จากสารสกัดของรากและเหง้าของต้นแบล็กโคฮอสม โดยผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดนี้มียอดขายอยู่ในอันดับเก้าของมูลค่าตลาดผลิตภัณฑ์เสริมอาหารทั้งหมดในปี ค.ศ. 2002⁷

2. ข้อมูลเกี่ยวกับแบล็กโคฮอส

2.1 ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ต้นแบล็กโคฮอสมีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Cimicifuga racemosa* L. มีชื่อพ้องว่า *Actaea racemosa* L. ต้นไม้ชนิดนี้ยังมีชื่อเรียกอื่น ๆ อีก เช่น black snakeroot, black root, squawroot, rattleroot, rattleweed, bugbane หรือ cohosh⁸ แบล็กโคฮอสเป็นพืชประจำถิ่นของทวีปอเมริกาเหนือในวงศ์ Ranunculaceae ซึ่งพบได้ตั้งแต่ทางตอนใต้ของประเทศแคนาดา เรื่อยมาทางตอนใต้จนถึงมลรัฐจอร์เจียในประเทศสหรัฐอเมริกา⁹ แบล็กโคฮอสเป็นพืชลำต้นตรง เปลือกเรียบ อายุหลายปี (perennial) มีความสูงตั้งแต่หนึ่งถึงสามเมตร มีเหง้าอยู่ใต้ดิน ใบเป็นใบประกอบขนาดใหญ่ชนิดสามใบย่อย ใบย่อยรูปไข่ ปลายแหลม โคนเว้าแยกเป็นสามแฉก ขอบใบหยักชนิดจักรฟันเลื่อย ดอกเป็นช่อดอกรวมชนิดช่อกระจจะ (raceme) คล้ายแส้มา ประกอบด้วยดอกเล็กสีขาว ไม่มีกลีบดอกแต่มีกลีบเลี้ยงจำนวน 4-5 กลีบ ตรงกลางดอกมีเกสรตัวผู้จำนวนมาก ในทางตอนใต้ของทวีปออกดอกตั้งแต่เดือนมิถุนายน ส่วนในทางตอนเหนือของทวีปออกดอกตั้งแต่เดือนสิงหาคม ผลเป็นชนิดผลแตกแนวเดียวแบบแห้ง (dry follicle) ภายในมีเมล็ดรูปสามเหลี่ยมสีน้ำตาลจำนวน 8-10 เมล็ดเรียงตัวเป็นสองแถว ลักษณะต้นและเหง้าของแบล็กโคฮอสแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ลักษณะต้นและเหง้าของแบล็กโคฮอส⁷

2.2 การใช้ประโยชน์

ในอดีตชาวอินเดียนแดงพื้นเมืองในทวีปอเมริกาเหนือได้ใช้รากและเหง้าของแบล็กโคฮอสในการรักษาอาการเจ็บป่วยต่าง ๆ เช่น โรคไต โรคมะลาเรีย โรคที่พบในสตรี (gynecological disorder) อาการเจ็บคอ ท้องเสีย ไข้รูมาติก¹⁰ ในคริสต์ศตวรรษที่ 19 ต้นไม้ชนิดนี้ยังถูกใช้โดยแพทย์ที่นิยมผสมผสาน (eclectic physicians) สำหรับบรรเทาอาการเจ็บปวดอันมีสาเหตุมาจากรูมาตอยด์ชนิดเฉียบพลัน การอักเสบ อาการปวดประสาท (neuralgia) อาการเกี่ยวเนื่องกับอวัยวะในระบบสืบพันธุ์ในสตรี เช่น ปัญหาเกี่ยวกับประจำเดือน (menstrual problems) การเจ็บปวดในระหว่างการคลอด¹¹ นอกจากนี้สารสกัดในรูปของเหลวของแบล็กโคฮอสยังเคยเป็นตำรับยามาตรฐานในตำรับยาแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี ค.ศ. 1820-1926 สำหรับจุดประสงค์การใช้ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น¹²

นอกจากการใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว ในปลายคริสต์ศตวรรษที่ 19 ต้นไม้นี้ได้ถูกนำไปใช้ในประเทศเยอรมนีสำหรับผู้ป่วยเพื่อบรรเทาอาการปวดประจำเดือน (dysmenorrhea) และอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือน และเมื่อปี ค.ศ.1989 สารสกัดจากแบล็กโคฮอสได้รับการอนุญาตในประเทศเยอรมนีให้สามารถจำหน่ายได้โดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์เพื่อใช้สำหรับบรรเทาอาการปวดก่อนมีประจำเดือน (premenstrual discomfort) อาการปวดประจำเดือน และบรรเทาอาการต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือน เช่น ร้อนวูบวาบ ความวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า อาการวิงเวียนศีรษะ การนอนไม่หลับ เป็นต้น¹³

ปัจจุบันนี้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เป็นสารสกัดจากรากและเหง้าของแบล็กโคฮอสเป็นที่นิยมมากสำหรับสตรีวัยทองในประเทศสหรัฐอเมริกาและในประเทศแถบยุโรป สำหรับบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือนโดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการร้อนวูบวาบ⁷

2.3 องค์ประกอบทางเคมี

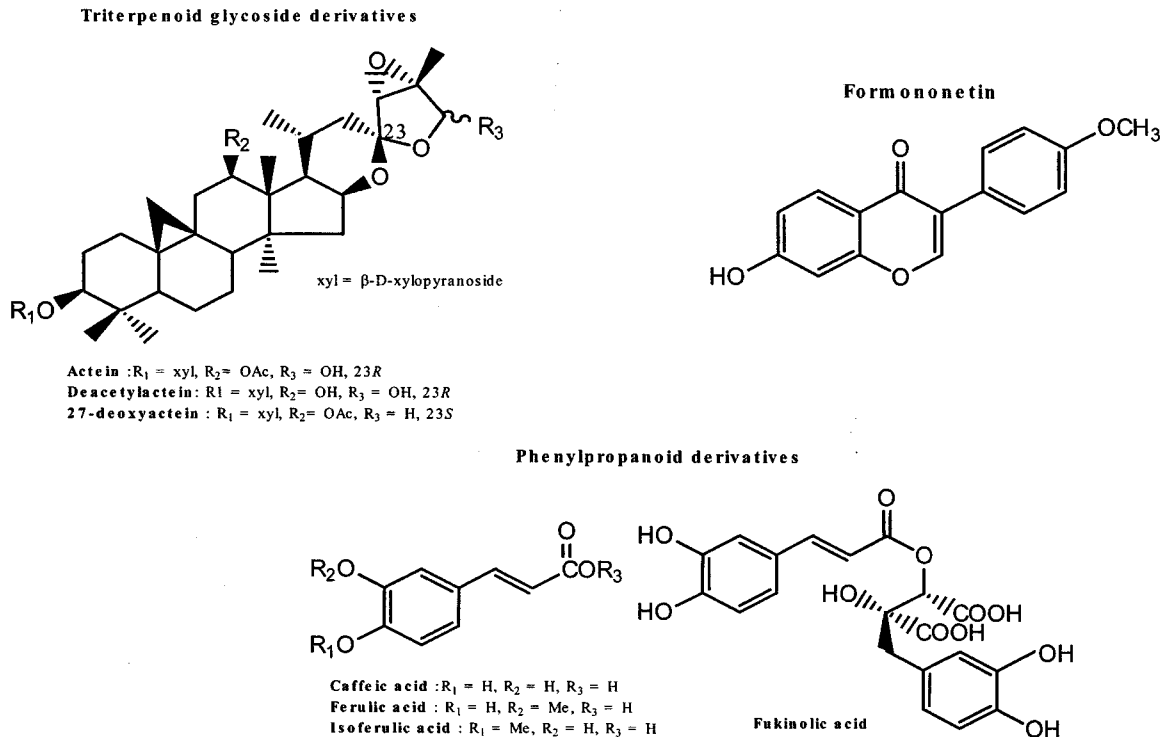
สารเคมีจากรากและเหง้าของต้นไม้ที่มีการรายงานการค้นพบ สามารถแบ่งได้เป็นสองประเภท คือ

กลุ่มที่หนึ่ง สารประเภท Triterpenoid glycosides สารกลุ่มนี้จัดได้ว่าเป็นองค์ประกอบเคมีหลักในรากและเหง้าของแบล็กโคฮอส จนถึงปัจจุบันนี้มีการค้นพบ triterpenoid glycosides อย่างน้อย 40 ชนิด¹⁴⁻¹⁷ ตัวอย่างเช่น actein, deacetylactein และ 27-deoxyactein นอกจากนี้ triterpenoid glycosides แล้ว triterpenoid aglycone ยังสามารถพบได้เช่นกัน ตัวอย่างเช่น acetylacteol, acteol และ 27-deoxyacetylacteol ซึ่งเป็น triterpenoid aglycone ของ actein, deacetylactein และ 27-deoxyactein ตามลำดับ ตัวอย่างโครงสร้างทางเคมีของสารที่กล่าวนี้แสดงในรูปที่ 2

กลุ่มที่สอง สารประเภท Phenylpropanoid derivatives สารเคมีในกลุ่มนี้ที่พบมักเป็นสารกลุ่ม cinnamic acids เช่น caffeic acid, ferulic acid และ isoferulic acid ที่อาจอยู่ในรูปอิสระหรือในรูป ester-linked dimer กับ fukiic acid หรือ piscidic acid^{18,19} ตัวอย่างเช่น fukinolic acid ซึ่งเป็น ester-linked dimer ระหว่าง caffeic acid และ fukiic acid ตัวอย่างโครงสร้างทางเคมีของสารในกลุ่มนี้แสดงอยู่ในรูปที่ 2

นอกจากสารเคมีสองกลุ่มที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ยังมีผู้รายงานการค้นพบสาร formononetin ซึ่งเป็นสารประเภท isoflavone ด้วย โดยในปี ค.ศ.1985 Jarry และคณะ²⁰ ได้รายงานการพบสาร formononetin จากรากและเหง้าของแบล็กโคฮอส และฤทธิ์ของสารนี้ในการจับกับตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor) แต่อย่างไรก็ตามนักพฤกษเคมีจำนวนมากได้มีข้อสงสัยเกี่ยวกับการรายงานครั้งนี้ซึ่งขัดกับหลักเคมีอนุกรมวิธาน โดยพิจารณาจากหลักการนี้พบว่า สารประเภท isoflavone มักพบในพืชตระกูลถั่ว (Legume family) เท่านั้น เช่น isoflavone ชนิด genistein ที่พบได้ในถั่วเหลือง ดังนั้นจึงมีนักวิจัยอีกหลายกลุ่มได้พิสูจน์ข้อเท็จจริงอันนี้และรายงานการไม่พบสารนี้ในสารสกัดที่ได้จากรากและเหง้าของแบล็กโคฮอส เช่น งานวิจัยของ Kennelly และคณะ²¹ ได้รายงานว่าไม่พบ formononetin ในรากและเหง้าของ

แบล็กโคฮอสจำนวนสิบสามตัวอย่างที่เก็บจาก 7 มลรัฐทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของสหรัฐอเมริกา รวมถึงผลิตภัณฑ์ในห้องตลาดที่จำหน่ายอยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกาด้วย โครงสร้างทางเคมีของ formononetin แสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ actein, deacetylactein, 27-deoxyactein, caffeic acid, ferulic acid, isoferulic acid, fukinolic acid และ formononetin^{15,19,21}

2.4 กลไกการออกฤทธิ์

จนถึงปัจจุบันนี้กลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดจากแบล็กโคฮอสในการบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือนยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ในการศึกษาช่วงต้นนั้น ผู้วิจัยมุ่งเน้นไปที่กลไกที่เกี่ยวข้องกับการจับกับตัวรับเอสโตรเจน ซึ่งเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของสารในกลุ่ม phytoestrogen^{20,22} โดยงานวิจัยของ Jarry และคณะ²⁰ ได้ศึกษาฤทธิ์เอสโตรเจน (estrogenic activity) ของสารสกัดจากรากและเหง้าของแบล็กโคฮอสในการทดลองชนิด *in vitro* โดยพบว่าส่วน chloroform ของสารสกัดแบล็กโคฮอสมีฤทธิ์เอสโตรเจน จากการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีพบว่าส่วน chloroform นี้มีสารประเภท triterpenoid glycosides เป็นองค์ประกอบส่วนใหญ่ จากนั้นผู้วิจัยจึงทำการแยกส่วน chloroform ออกเป็นสามส่วนซึ่งทั้งสามส่วนมีฤทธิ์เอสโตรเจนเท่า ๆ กัน ผู้วิจัยได้เลือกเพียงส่วนเดียวเพื่อแยกหาสารบริสุทธิ์ และได้ค้นพบสาร formononetin ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ผู้วิจัยเชื่อว่า formononetin เป็นสารสำคัญตัวหนึ่งโดยการออกฤทธิ์ผ่านตัวรับเอสโตรเจน และเสนอสมมติฐานที่ว่าแบล็กโคฮอสออกฤทธิ์ผ่านกลไกการจับกับตัวรับเอสโตรเจน นอกจากนี้งานวิจัยของ Kruse และคณะ¹⁹ ได้แยกสารบริสุทธิ์ประเภท phenylpropanoid derivatives จากสารสกัดแบล็กโคฮอส และทดสอบฤทธิ์เอสโตรเจน (estrogenic activity) ของสารบริสุทธิ์ที่แยกได้ ผู้วิจัยพบว่าจากสารบริสุทธิ์จำนวน 8 ชนิดที่แยกได้มีเพียง fukinolic acid เท่านั้นที่แสดงฤทธิ์เอสโตรเจนที่ความเข้มข้น 50 nM ซึ่งถือว่ามีความเข้มข้นต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับสารอ้างอิง คือ estradiol ซึ่งแสดงฤทธิ์เอสโตรเจนที่ความเข้มข้น 0.1 nM อย่างไรก็ตาม

สมมติฐานที่ว่าแบล็กโคฮอสออกฤทธิ์ผ่านกลไกการจับกับตัวรับเอสโทรเจนไม่สามารถโน้มน้าวให้ผู้วิจัยอื่นที่ศึกษาเกี่ยวกับต้นไม้นชนิดนี้เชื่อตามได้ เนื่องจากสาเหตุหลักสองประการ คือ การไม่พบฤทธิ์เอสโทรเจนของสารสกัดจากแบล็กโคฮอสในการทดลองชนิด *in vitro* และ *in vivo* จากผู้วิจัยหลาย ๆ กลุ่ม²³⁻²⁵ และการไม่พบสาร formononetin ในสารสกัดจากแบล็กโคฮอสจากผู้วิจัยกลุ่มอื่น^{21,26}

ดังนั้นจึงมีผู้วิจัยกลุ่มต่าง ๆ พยายามศึกษาหากลไกการออกฤทธิ์ของแบล็กโคฮอสในการบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือนโดยเสนอสมมติฐานทางเลือกอื่น ๆ ตัวอย่างเช่น Burdett และคณะ²⁷ ได้เสนอสมมติฐานที่ว่าแบล็กโคฮอสอาจออกฤทธิ์ผ่านสารสื่อประสาทประเภทเซโรโทนิน (serotonins) ซึ่งเป็นที่ทราบมาแล้วเบื้องต้นว่าในสตรีวัยทองนั้นระดับของสารสื่อประสาทชนิดนี้ในเลือดจะอยู่ในระดับต่ำ²⁸ และจากการศึกษาทางคลินิกพบว่าเมื่อให้ยากกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เพื่อบรรเทาอาการภาวะซึมเศร้า เช่น venlafaxine, paroxetine, fluoxetine แก่สตรีวัยทองพบว่าสามารถลดความรุนแรงและความถี่ของการเกิดร้อนวูบวาบได้²⁹⁻³¹ Burdett และคณะ²⁷ ได้ศึกษาฤทธิ์ในการจับกับตัวรับเซโรโทนิน (serotonin receptor) ของสารสกัดจากแบล็กโคฮอส และพบว่าสารสกัดมีฤทธิ์ที่ดีในการจับกับตัวรับเซโรโทนิน โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิด 5-HT_{1A} และ 5-HT₇ subtype ที่พบได้ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) แต่อย่างไรก็ตามการพิสูจน์ถึงกลไกการออกฤทธิ์ของแบล็กโคฮอสโดยผ่านตัวรับเซโรโทนินนี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมอีกเป็นจำนวนมาก

2.5 การศึกษาทางคลินิก (clinical studies)

ตั้งแต่ปี ค.ศ.1982 ถึงปัจจุบันได้มีรายงานการศึกษาประสิทธิผลของสารสกัดจากต้นแบล็กโคฮอสในการรักษาอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือนในสตรีวัยทองอย่างน้อย 9 รายงานวิจัย (ตารางที่ 1) ในการศึกษาเหล่านี้ผู้วิจัยได้ใช้สารสกัดของ 40% isopropanol หรือ 60% ethanol จากส่วนของรากและเหง้า ซึ่งมีจำหน่ายในชื่อการค้าว่า Remifemin® การศึกษาของแต่ละกลุ่มวิจัยมีความแตกต่างในด้านวิธีและรูปแบบการวิจัย อายุของกลุ่มตัวอย่าง (ระหว่าง 43-62 ปี) จำนวนตัวอย่าง (36-629 คน) ระยะเวลาในการศึกษา (2-6 เดือน) ขนาดของสารสกัดที่ให้ (40-140 มิลลิกรัมต่อวัน) ซึ่งการประเมินประสิทธิผลของสารสกัดในการศึกษาเหล่านี้วัดผลในรูปของ Kupperman-Menopause Index (KPI), Hamilton Anxiety (HAMA) Scale, Self-Assessment Depression Scale Index (SDS) หรือ Clinical Global Impression (CGI) Scale ถึงแม้ว่าจะมีผลการวิจัยจำนวนแปดรายงานการศึกษาที่กล่าวถึงประสิทธิผลของสารสกัดจากแบล็กโคฮอสในการลดอาการที่เกี่ยวข้องกับอาการหมดประจำเดือน เช่น ร้อนวูบวาบ ภาวะซึมเศร้า สภาวะอารมณ์แปรปรวน ปวดศีรษะ อาการใจสั่น เป็นต้น โดยวัดจากค่าดัชนีของ KPI, HAMA และ SDS ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับสารสกัดมีค่าลดลง หรือ ค่าดัชนี CGI มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่การทดลองส่วนใหญ่เป็นชนิด *open* และ *uncontrolled study*³²⁻³⁵ บางงานวิจัยไม่มีการเปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก³⁶⁻³⁸ ซึ่งทำให้ข้อมูลที่ได้ยังไม่เป็นที่น่าเชื่อถือทางวิทยาศาสตร์มากนัก มีเพียงรายงานวิจัยของ Stoll³⁹ และ Jacobson⁴⁰ เท่านั้นที่การศึกษาเป็นแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled แต่ทั้งสองรายงานวิจัยนี้มีระยะเวลาในการศึกษาที่สั้นเกินไปเพียง 2-3 เดือน ปัจจุบันนี้ได้มีคณะผู้วิจัยจำนวนสองคณะที่กำลังศึกษาผลทางคลินิกของสารสกัดชนิดนี้โดยใช้จำนวนกลุ่มตัวอย่างและระยะเวลาในการศึกษาเพิ่มขึ้น และการศึกษาเป็นแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled โดยคณะหนึ่งทำการศึกษาที่สั้นเกินไปเพียง 2-3 เดือน ปัจจุบันนี้ได้มีคณะผู้วิจัยจำนวนสองคณะที่กำลังศึกษาผลทางคลินิกของสารสกัดชนิดนี้โดยใช้จำนวนกลุ่มตัวอย่างและระยะเวลาในการศึกษาเพิ่มขึ้น และการศึกษาเป็นแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled โดยคณะหนึ่งทำการศึกษาที่มหาวิทยาลัยโคลัมเบีย และอีกคณะหนึ่งที่มหาวิทยาลัยอิลลินอยส์ ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งคาดว่าจะสามารถรายงานถึงผลการศึกษาได้ในระยะเวลาอันใกล้⁴¹

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาทางคลินิกของสารสกัดจากแบลกโคฮอส

ผู้วิจัย,ปี	หัวข้อเรื่องในการศึกษา	รูปแบบการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา	ระยะเวลาในการศึกษา (เดือน)	ขนาดยาที่ได้รับ (มิลลิกรัม/วัน)	ผลการศึกษา
Stolze, 1982 ³²	An alternative to treat menopausal complaints	open, uncontrolled	N = 629 (อายุเฉลี่ย 51 ปี)	6-8	48-140	80% ของจำนวนผู้ป่วยมีอาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออก ปวดศีรษะ วิดีกนูน (venigo) ใจเต้น เสียงในหู (tinnitus) วิตกกังวล นุคหวัด ซึมเศร้า ลดลง
Daiber, 1983 ³³	Climacteric complaints: success without hormones – a phytotherapeutic agent lessens hot flushes, sweating and insomnia	open, uncontrolled	N = 36 (อายุระหว่าง 45-62 ปี)	3	48-140	ค่า KPI ของตัวอย่างมีค่าลดลง โดยมีอาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออก นอนไม่หลับ ลดลง
Vorberg, 1984 ³⁴	Therapy of climacteric complaints	open, uncontrolled	N = 50	3	48-140	ค่า KPI ของตัวอย่างมีค่าลดลง และค่า CGI เพิ่มขึ้น
Wemecke, 1985 ³⁵	Influencing menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. Successful therapy with <i>Cimicifuga</i> mono-extract	open, controlled (3 groups)	N = 60 (อายุเฉลี่ย 54 ปี)	3	กลุ่มหนึ่ง 48-140 ของสารสกัด กลุ่มสอง 0.6 ของ conjugated estrogen กลุ่มสาม 2 ของ diazepam	กลุ่มผู้ป่วยทั้งสามมีอาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออก ปวดศีรษะ ใจเต้น วิตกกังวล ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญโดยค่า KPI, HAMA, SDS ลดลง
Stoll, 1987 ³³	Phytotherapeutic influences atrophic vaginal epithelium: double-blind study- <i>Cimicifuga</i> vs. estrogenic substances	randomized, double-blind, placebo-controlled (3 groups)	N = 80 (อายุระหว่าง 46-56 ปี)	3	กลุ่มหนึ่ง 48-140 ของสารสกัด กลุ่มสอง 0.625 ของ conjugated estrogen กลุ่มสาม placebo	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดมีอาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออก ปวดศีรษะ วิดีกนูน ใจเต้น เสียงในหู นุคหวัด นอนไม่หลับ ซึมเศร้า ลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญโดยวัดจากค่า KPI, HAMA เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่น
Petho, 1987 ³⁵	Climacteric complaints are often helped with black cohosh.	open, uncontrolled	N = 50	6	48-140	ค่า KPI ของตัวอย่างมีค่าลดลง
Lehmann-Willenbrock and Riedel, 1988 ³⁷	Clinical and endocrinologic examinations concerning therapy of climacteric symptoms following hysterectomy with remaining ovaries	randomized, controlled (4 groups)	N = 60	6	กลุ่มหนึ่ง 48-140 ของสารสกัด กลุ่มสอง 1 ของ estradiol กลุ่มสาม 1.25 ของ conjugated estrogen กลุ่มสี่ 3 ของ combined estrogen-progesterone	กลุ่มผู้ป่วยทั้งสี่มีอาการจำนวน 17 ชนิด ลดลงโดยวัดจากค่า KPI ที่ลดลง และไม่มี ความแตกต่างระหว่างกลุ่มตัวอย่าง
Jacobson et al, 2001 ⁴⁰	Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer	randomized, double-blind, placebo-controlled (2 groups)	N = 69	2	40	ไม่มีความแตกต่างของควมถี่และความแรงของอาการเกิดร้อนวูบวาบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก
Liske et al, 2002 ³⁸	Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i> rhizome): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect	randomized, double-blind.	N = 116 (อายุระหว่าง 42-60 ปี)	6	40 หรือ 127 ของสารสกัด	ค่า KPI มีค่าลดลงในกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และไม่มี ความแตกต่างในค่าประสิทธิภาพ และความเป็นพิษต่อตับของกลุ่มผู้ป่วย

2.6 อาการข้างเคียงและข้อห้ามในการใช้

จากการศึกษาทางคลินิกอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย ๆ จากการรับประทานสารสกัดจากแบลกโคฮอส คือ ความไม่สบายในท้อง (gastrointestinal discomfort) และการได้รับสารสกัดในขนาดสูงอาจทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ต่อไปนี้ เช่น วิงเวียน ปวดหัว คลื่นไส้ อาเจียน ระบายการมองเห็น เป็นต้น⁴² นอกจากนี้ยังมีรายงานจำนวน 2 ฉบับ ได้รายงานถึงความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยที่รับประทานสารสกัดนี้ รายงานของ Thomsen และคณะ⁴³ กล่าวถึงผู้ป่วยหญิงอายุ 47 ปีที่มีอาการของดีซ่าน ความผิดปกติของเอนไซม์ในตับและตับอักเสบ หลังจากรับประทานสารสกัดจากแบลกโคฮอสเป็นเวลาหนึ่งสัปดาห์ แต่ผู้วิจัยนี้ไม่สามารถระบุถึงสาเหตุความเป็นพิษนี้ว่าเกิดจากการบริโภคสารสกัดหรือไม่ และอีกรายงานหนึ่ง⁴⁴กล่าวถึงผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนของตับหลังจากรับประทานสารสกัดนี้ร่วมกับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอีกหลายชนิด แต่ผู้วิจัยไม่สามารถบอกได้ว่าความเป็นพิษนี้เกิดจากแบลกโคฮอสเองหรือจากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดอื่นที่รับประทานร่วมด้วย ดังนั้นการพิสูจน์ถึงความเป็นพิษต่อตับของแบลกโคฮอสยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมอีกเพื่อยืนยันถึงความเป็นพิษนี้

แบบลโคฮอสันนั้นห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์เนื่องจากอาจก่อให้เกิดการบีบตัวของมดลูกได้รวมถึงห้ามใช้ในหญิงให้นมบุตรด้วยเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัดว่าสามารถแพร่ผ่านไปทางน้ำนมได้หรือไม่⁴²

2.7 ชื่อการค้าและรูปแบบยา

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดนี้ที่เป็นที่นิยมในท้องตลาดมีชื่อการค้าว่า Remifemin[®] ผลิตโดยบริษัท Schaper & Brummer GmbH & Co. และจัดจำหน่ายโดยบริษัท GlaxoSmithKline ในยาหนึ่งเม็ดประกอบด้วย สารสกัดของ 40%-60% ethanol หรือ isopropyl alcohol จากรากและเหง้าจำนวน 20 มิลลิกรัมโดยกำหนดมาตรฐานให้มีสารประเภทไทรเทอร์ปีน ไกลโคไซด์ จำนวน 1 มิลลิกรัมต่อเม็ดโดยคำนวณเทียบจากสาร 27-deoxyactein⁷

2.8 ขนาดยาและระยะเวลาในการให้

จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่าควรรับประทาน Remifemin[®] จำนวนสองเม็ด เข้าและเย็น (80 มิลลิกรัมของสารสกัดต่อวัน)⁷ แต่จากข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิตเองระบุว่าสามารถรับประทานเพียงหนึ่งเม็ด วันละสองครั้ง เข้าและเย็น (40 มิลลิกรัมของสารสกัดต่อวัน) ก็จะได้ผลไม่แตกต่างจากการได้รับสารสกัด 80 มิลลิกรัมต่อวัน⁴² และควรรับประทานเป็นระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน โดยทั่วไปจะเห็นประสิทธิผลหลังจากเริ่มรับประทานแล้วสองสัปดาห์และให้ประสิทธิผลสูงสุดหลังจากได้รับสารสกัดแล้ว 4-8 สัปดาห์⁴⁵

3. ข้อสรุป

การรับประทานสารสกัดจากรากและเหง้าของแบบลโคฮอสมีประโยชน์ต่อการบรรเทาอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือนในสตรีวัยทองโดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการร้อนวูบวาบ ซึ่งได้จากผลการศึกษาทางคลินิกในระยะ 2 การรับประทานสารสกัดจากรากและเหง้าของแบบลโคฮอสนี้อาจเป็นทางเลือกสำหรับผู้ที่ต้องการหลีกเลี่ยงวิธีการบำบัดด้วยฮอร์โมนทดแทน แต่อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อให้มั่นใจได้ว่าผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดนี้มีประสิทธิผลอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนี้ยังต้องศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ว่าเกิดผ่านกลไกใด รวมถึงศึกษาถึงความเป็นพิษต่อตับ เพื่อเพิ่มความมั่นใจในแง่ของความปลอดภัยด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Brosage P. Hormone therapy: the woman's decision. *Contemporary Nurse Practitioner* 1995;1-3.
2. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336:1769-1775.
3. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21:427-433.
4. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 2002; 9: 329-334.
5. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 2: 3-12.
6. Wyon Y, Lindgren R, Lundberg T, et al. Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life, and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. *Menopause* 1995; 2: 3-12.

7. Blumenthal M. The ABC Clinical Guide to Herbs. Austin Texas: American Botanical Council, 2003:13-22.
8. Mahady GB, Fong H, Farnsworth NR. Rhizoma Cimicifugae Racemosae In: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume II. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2002
9. Mitchell RS, Dean JK. Ranunculaceae (Crawford Family) of New York State. Albany, NY, The University of State of New York, State Education Department, 1982:9-13.
10. Rafinesque CS. Medical Flora or Manual of the Medical Botany of the United States of North America. Philadelphia, Atkinson & Alexander, 1828:88.
11. Brinker F. Review of *Macrotys* (black cohosh). Eclectic Med J 1996; 2: 2-4.
12. Dog TL, Powell KL, Weisman SM. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. Menopause 2003; 10: 299-313.
13. Lieberman S. A review of the effectiveness of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) for the symptoms of menopause. J Women Health 1998;7:525-529.
14. Chen SN, Fabricant DS, Lu ZZ, et al. Cimicinosides I-P, new 9,19-cyclolanostane triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa*. J Nat Prod 2002; 65: 1391-1397.
15. Chen SN, Li W, Fabricant DS, et al. Isolation, structure elucidation, and absolute configuration of 26-deoxyactein from *Cimicifuga racemosa* and clarification of nomenclature associated with 27-deoxyactein. J Nat Prod 2002; 65: 601-605.
16. Shao Y, Harris A, Wang M, et al. Triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa*. J Nat Prod 2000; 63: 905-910.
17. He K, Zheng B, Kim CH, et al. Direct analysis and identification of triterpene glycosides by LC/MS in black cohosh, *Cimicifuga racemosa*, and in several commercially available black cohosh products. Planta Med 2000; 66: 635-640.
18. Burdette JE, Chen SN, Lu ZZ, et al. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) protects against menadione-induced DNA damage through scavenging of reactive oxygen species: bioassay-directed isolation and characterization of active principles. J Agric Food Chem 2002; 50: 7022-7028.
19. Kruse SO, Lohning A, Pauli GF, et al. Fukinic and piscidic acid esters from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* and the *in vitro* estrogenic activity of fukinolic acid. Planta Med 1999; 65: 763-764.
20. Jarry H, Harnischfeger G, Duker E. The endocrine effects of constituents of *Cimicifuga racemosa* 2. *In vitro* binding of constituents to estrogen receptors. Planta Med 1985; 51: 316-319.
21. Kennelly EJ, Baggett S, Nuntanakorn P, et al. Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin. Phytomedicine 2002; 9: 461-467.
22. Jarry H, Harnischfeger G. Endocrine effects of constituents of *Cimicifuga racemosa* 1. The effect on serum levels of pituitary hormones in ovariectomized rats. Planta Med 1985; 51: 46-49.
23. Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, et al. *Cimicifuga* and *Melbrosia* lack oestrogenic effects in mice and rats. Maturitas 1996; 25: 149-153.

24. Liu J, Burdette JE, Xu H, et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 2472-2479.
25. Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors *in vivo* by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract. *Cancer Res* 2002; 62: 3448-3452.
26. Struck D, Tegtmeier M, Harnishchfeger G. Flavones in extracts of *Cimicifuga racemosa*. *Planta Med* 1997; 63: 289.
27. Burdette JE, Liu J, Chen SN, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 5661-5670.
28. Gonzales GF, Carillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels. *Maturitas* 1993;17: 23-29.
29. Loprinzi CL, Pinsnski TM, Fonseca R, et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2377-2381.
30. Sterns V, Issacs C, Rowland J, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer patients. *Ann of Oncol* 2000; 11: 17-22.
31. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-1583.
32. Stolze H. An alternative to treat menopausal complaints. *Gynecology* 1982; 1: 14-16.
33. Daiber W. Climacteric complaints: success without hormones – a phytotherapeutic agent lessens hot flashes, sweating and insomnia. *Arztliche Praxis* 1983; 35: 1946-1947.
34. Vorberg G. Therapy of climacteric complaints. *Z Allgemeinmed* 1984; 60: 626-629.
35. Petho A. Climacteric complaints are often helped with black cohosh. *Arztliche Praxis* 1987; 38: 1551-1553.
36. Warnecke G. Influencing menopausal symptoms with a phytotherapeutic agent. Successful therapy with *Cimicifuga* mono-extract. *Med Welt* 1985; 36 (2): 871-874.
37. Lehmann-Willenbrock E, Redel HH. Clinical and endocrinologic examinations concerning therapy of climacteric symptoms following hysterectomy with remaining ovaries. *Zentralbl Gynakol* 1988; 110: 611-618.
38. Liske E, Hanggi W, Henneicke-von Zepelin HH, et al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifugae racemosae* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Women Health Gend. Based Med* 2002; 11: 163-174.
39. Stoll W. Phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium: double-blind study– *Cimicifuga* vs. estrogenic substances. *Therapeuticum* 1987; 1: 23-31.
40. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2739-2745.
41. Mahady GB, Fabricant D, Chadwick LR, et al. Black cohosh: an alternative therapy for menopause? *Nutr Clin Care* 2002; 5: 283-289.
42. Kligler B. Black cohosh. *Am Fam Physician* 2003; 68: 114-116.

43. Thomsen M, Schmidt M. Hepatotoxicity from *Cimicifuga racemosa*? Recent Australian case report not sufficiently substantiated. J Altern Complement Med 2003; 9: 337-340.
44. Lontos S, Jones RM, Angus PW, et al. Acute liver failure associated with the use of herbal preparations containing black cohosh. Med J Aust 2003; 179: 390-391.
45. Liske E. Therapeutic efficacy and safety of *Cimicifuga racemosa* for gynecologic disorders. Adv Ther 1998; 15: 45-53.

คำถาม

1. สารสกัดของแบล็กโคฮออสได้จากส่วนใดของพืชชนิดนี้
 1. ลำต้น
 2. ใบ
 3. ดอก
 4. รากและเหง้า
 5. เมล็ด
2. อาการต่าง ๆ ต่อไปนี้เกี่ยวข้องกับอาการประจำเดือนในสตรีวัยทอง ยกเว้น ข้อใด
 1. ปากและคอแห้ง
 2. ร้อนวูบวาบ
 3. อาการแปรปรวน
 4. ปวดศีรษะ
 5. นอนไม่หลับ
3. องค์ประกอบทางเคมีของสารสกัดจากแบล็กโคฮออสประกอบด้วยกลุ่มของสารเคมีกี่ประเภท
 1. 1
 2. 2
 3. 3
 4. 4
 5. ไม่มีข้อใดถูกต้อง
4. สารชนิดใดในสารสกัดจากแบล็กโคฮออสที่เคยเชื่อว่าเป็นสารสำคัญในการออกฤทธิ์
 1. actein
 2. 27-deoxyactein
 3. caffeic acid
 4. fukinolic acid
 5. formononetin
5. ยาในกลุ่ม SSRIs ต่อไปนี้มีรายงานถึงผลในการบรรเทาอาการร้อนวูบวาบในสตรีวัยทองได้ ยกเว้น ข้อใด
 1. seralatine
 2. paroxetine
 3. fluoxetine
 4. venlafaxine
 5. ไม่มีข้อใดถูกต้อง
6. Remifemin[®] หนึ่งเม็ดประกอบด้วยสารสกัดของแบล็กโคฮออสจำนวนกี่มิลลิกรัม
 1. 1
 2. 10
 3. 20
 4. 30
 5. 40

7. สารเคมีชนิดใดที่ใช้เป็นตัวกำหนดมาตรฐานของ Remifemin[®]
 1. actein
 2. 27-deoxyactein
 3. caffeic acid
 4. fukinolic acid
 5. formononetin
8. ในปัจจุบันนี้เชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์ของแบล็กโคฮอสนในการบรรเทาอาการเกี่ยวข้องกับอาการหมดประจำเดือน เกิดผ่านกลไกข้อใด
 1. adrenergic pathway
 2. estrogenic pathway
 3. serotonergic pathway
 4. dopaminergic pathway
 5. ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์
9. อาการข้างเคียงที่พบบ่อยจากการรับประทานสารสกัดแบล็กโคฮอส คือ ข้อใด
 1. วิงเวียน
 2. พิษต่อตับ
 3. ความไม่สบายในท้อง
 4. ปวดศีรษะ
 5. การรบกวนการมองเห็น
10. ไม่ควรรับประทานสารสกัดของแบล็กโคฮอสนานเกินกว่าระยะเวลาเท่าใด
 1. 2 สัปดาห์
 2. 4 สัปดาห์
 3. 8 สัปดาห์
 4. 24 สัปดาห์
 5. 48 สัปดาห์