

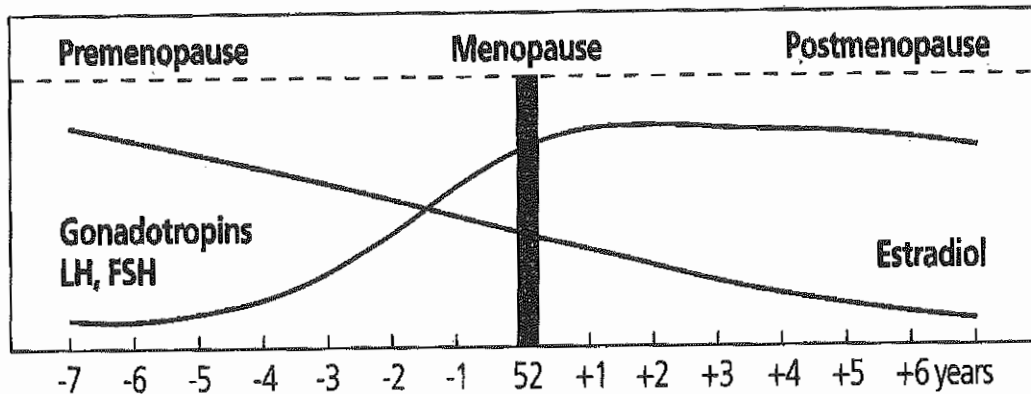
## PHYTOMEDICINE

***Cimicifuga racemosa* : for Management of Climacteric Period**สุพัตรา ศรีไชยรัตน์<sup>1</sup> และ สุมณา ชมพูทวีป<sup>2</sup><sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนอังรีดูนังค์ กทม.10330<sup>2</sup>ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม4 กทม. 10330

ปัจจุบัน สตรีที่เข้าสู่วัยหมดระดูหรือวัยหมดประจำเดือน หรือที่นิยมเรียกกันว่าวัยทอง มีจำนวนมากขึ้น พบว่าในปี พ.ศ. 2533 มีสตรีถึง 467 ล้านคนที่อยู่ในวัยหมดระดู โดยร้อยละ 40 ของสตรีเหล่านี้อยู่ในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว และเป็นที่คาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2543 ร้อยละ 76 ของสตรีวัยหมดระดูทั้งหมดจะอยู่ในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา จึงเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงและปัญหาที่พบในวัยหมดระดูกำลังเป็นเรื่องที่พบได้ทุกภูมิภาคทั่วโลก ทั้งนี้ส่วนหนึ่งเป็นผลจากอายุขัยของประชากรโลกที่เพิ่มขึ้น สำหรับประเทศไทย อายุขัยเฉลี่ยของประชากรสตรีเพิ่มจาก 68.05 ปี ในปี พ.ศ. 2523-2528 มาเป็น 71.80 ในปี พ.ศ. 2538-2543 จึงมีแนวโน้มที่สตรีจะต้องใช้ชีวิตในช่วงของวัยหมดระดูที่ยาวนานขึ้น คือประมาณ 1 ใน 3 ของช่วงอายุ<sup>1</sup> ถึงแม้ว่าสตรีในวัยหมดประจำเดือนจะไม่ต้องประสบกับปัญหาของรอบเดือนที่เคยมีมาตั้งแต่เริ่มเข้าวัยสาว แต่ปัญหาที่เกิดขึ้นในสตรีในวัยนี้ ส่วนใหญ่มักจะเกิดจากอาการที่ไม่พึงประสงค์เนื่องจากความแปรปรวนของระดับฮอร์โมนเพศ เช่น อาการร้อนวูบวาบ เหงื่อออกมากในเวลากลางคืน หัวใจเต้นแรง

และเร็ว หงุดหงิด อารมณ์แปรปรวนได้ง่าย ความรู้สึกตื่นเต้นกังวล ปัญหาทางเดินปัสสาวะ ตลอดจนช่องคลอดบางและแห้ง ปัญหาทางกายและอาการหงุดหงิดทางอารมณ์ที่เรียกกันว่าเลือดจะไปลมจะมา ที่เกิดขึ้นในช่วงนี้ กลับเป็นปัญหาใหญ่ที่ส่งผลกระทบต่อตัวสตรีวัยทองเองและคนใกล้ชิดในครอบครัว<sup>2</sup> อาการดังกล่าวเกิดขึ้นในสตรีเป็นช่วงระยะเวลาหนึ่งที่นานพอสมควร จัดว่าเป็นระยะวัยเปลี่ยน (climacteric period)

ระยะวัยเปลี่ยนของชีวิตสตรีนับว่าเป็นช่วงหัวเลี้ยวหัวต่อของการเปลี่ยนแปลงจากวัยเจริญพันธุ์เข้าสู่วัยชรา แบ่งออกเป็น 4 ช่วงใหญ่ๆ คือ ช่วงก่อนจะหมดประจำเดือน (premenopause) เริ่มเกิดขึ้นหลังอายุ 40 ปี ระยะถัดมาเป็นช่วงที่เรียกว่าระยะวัยใกล้หมดประจำเดือน (perimenopause) ระยะนี้นานจนถึงวันที่มีประจำเดือนครั้งสุดท้าย ระยะหมดประจำเดือน (menopause) คือช่วงเวลาตั้งแต่หมดประจำเดือนไปจนประมาณ 1 ปี จากนั้นจึงเริ่มต้นเข้าสู่ระยะหลังหมดประจำเดือน (postmenopause) ซึ่งกินเวลานานถึง 15 ปีจึงเข้าสู่วัยชรา เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายและจิตใจที่เกิดขึ้นในช่วงนี้ เป็นผลมา



รูปที่ 1 ระดับฮอร์โมนที่เปลี่ยนแปลงไปตามช่วงเวลาวิกฤติของสตรี<sup>11</sup>

จากการที่ร่างกายกำลังปรับตัวสำหรับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเนื่องจากระดับฮอร์โมนที่แปรปรวน ในกรณีที่รังไข่ไม่สามารถผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในปริมาณสูงๆได้อีกต่อไป แต่ต่อมพิทูอิทารียังคงหลั่งฮอร์โมนกระตุ้นฟอลลิเคิล (Follicle Stimulating Hormone, FSH) และ luteinizing hormone (LH) อยู่ คาดว่าระดับฮอร์โมน FSH และ LH ที่สูงขึ้นร่วมกับระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนที่ลดลง (ดังแสดงไว้ในรูปที่ 1) เป็นสาเหตุของอาการที่ไม่พึงประสงค์ดังกล่าว โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการร้อนวูบวาบ

ถึงแม้ว่าการใช้ฮอร์โมนเพศทดแทนจะมีส่วนช่วยในการแก้ไขปัญหาดังกล่าวนี้ได้เป็นอย่างดี แต่ก็ยังมีสตรีในวัยทองอีกหลายคนที่ไม่สามารถได้รับฮอร์โมนทดแทนเพื่อแก้ปัญหาดังกล่าว เนื่องจากฤทธิ์ข้างเคียงของฮอร์โมน เช่น ปวดศีรษะ หรือมีแนวโน้มจะเป็นมะเร็งที่เต้านม<sup>2-4</sup> นอกจากนี้ยังมีสตรีอีกหลายคนที่ไม่ปฏิเสธที่จะได้รับฮอร์โมนทดแทน

แทนเนื่องจากความไม่มั่นใจในความปลอดภัยของตัวยา ข้อมูลจากการสำรวจที่ทำในสตรีวัยหมดประจำเดือนจำนวน 2,500 ราย พบว่า 20% ของสตรีเหล่านี้หยุดใช้ฮอร์โมนทดแทนภายใน 9 เดือน เนื่องจากกลัวเป็นมะเร็งและไม่พอใจกับการมีประจำเดือนอีกอีก 10% ใช้ฮอร์โมนทดแทนแบบไม่ต่อเนื่อง ในขณะที่ 20-30% ไม่เคยใช้ฮอร์โมนเลย<sup>5</sup> สตรีบางคนใช้ฮอร์โมนร่วมกับยาสมุนไพร และ 70% ของสตรีเหล่านี้ไม่แจ้งให้แพทย์ทราบ<sup>6</sup>

กระแสการใช้สมุนไพรเพื่อรักษาอาการหมดประจำเดือนหรือใช้ร่วมกับฮอร์โมนทดแทนนั้นกำลังเป็นที่นิยมกันมากในต่างประเทศ ทั้งในยุโรปและอเมริกาเหนือ เช่น คานาดา และสหรัฐอเมริกา แม้แต่ในประเทศไทยเองความสนใจนำสมุนไพรพื้นบ้านมาใช้เพื่อสุขภาพกำลังอยู่ในกระแสนิยม มีสมุนไพรหลายตัวที่จัดเป็นยาและอาหารเสริมเพื่อสุขภาพ เป็นที่น่าสังเกตว่า ผู้บริโภคส่วนใหญ่เข้าใจเอาเองว่าสมุนไพรนำ

จะมีความปลอดภัยกว่ายา ทั้งที่สมุนไพรเหล่านี้ก็มีตัวยาที่ออกฤทธิ์อยู่เช่นเดียวกับยา ถึงแม้ว่าสมุนไพรบางชนิด จะได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยาของแต่ละประเทศโดยได้รับการจดทะเบียนเป็นยาหรืออาหารเสริมแล้วและข้อความบนฉลากก็มักจะบ่งบอกถึงสูตรยา วิธีใช้ และผู้ผลิตแล้วก็ตาม แต่ก็ยังไม่สามารถให้ความมั่นใจในฤทธิ์และประสิทธิผลของการรักษาได้ เนื่องจากขาดการตรวจสอบมาตรฐานถึงปริมาณที่แน่นอนของสารที่มีฤทธิ์ในสมุนไพรนั้นๆ มีสมุนไพรบางตัวที่ได้รับการแนะนำให้ใช้เพื่อบรรเทาอาการไมสบายกายและใจในวัยวิกฤติของชีวิต นับว่าเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่จะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของสตรีในวัยทองที่ไม่สามารถได้รับฮอร์โมนทดแทนเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมหรือมดลูก

สมุนไพรจากต่างประเทศ Black Cohosh เป็นตัวหนึ่งที่ได้รับการยอมรับกันมานานหลายสิบปีว่าใช้เพื่อแก้อาการดังกล่าวได้ มีการรวบรวมผลการรักษาและรายงานถึงประสิทธิภาพของยาทางคลินิกอย่างเป็นระบบ และมีรายงานการศึกษาถึงความ เป็นพิษและกลไกการออกฤทธิ์ในสัตว์ทดลองเป็นจำนวนมาก โดยยาส่วนใหญ่ที่ใช้ทดสอบเป็นสารสกัดที่ผ่านการตรวจสอบด้านมาตรฐานมาแล้ว ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับการยอมรับว่าใช้บรรเทาอาการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายและจิตใจในช่วงวัยทองได้ผล หรือสามารถนำมาใช้ร่วมกับการให้ฮอร์โมนทดแทนได้ สมุนไพรนี้เป็นผลิตภัณฑ์จากประเทศเยอรมันนี ซึ่งได้ผลิตเป็นยาที่มีชื่อการค้าว่า Remifemin®

### Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*)

มีชื่อเรียกทางพฤกษศาสตร์ว่า *Cimicifuga racemosa* และมีชื่อเรียกอื่นๆ เช่น Black snake root, Rattleroot, Rattleweed, Squaw root, Bugbane, Bugwort, Cimicifuga และ Richweed อยู่ในวงศ์ Ranunculaceae วงศ์รอง Heleboroideae เป็นพืชสูงประมาณ 1-1.5 เมตร มีใบมาก มีดอกสีขาวเป็นช่อ ยาว 30-90 ซม. มีกลีบดอก 3-8 กลีบ โดยไม่มีต่อมน้ำหวาน และหุ้มดอกไว้ด้วยกลีบเลี้ยง ดอกจะบานในเดือนกรกฎาคม ลักษณะของลำต้นใต้ดินแข็งแรง เป็นแท่งกลม เหนียวและเป็นปุ่มก้อน ส่วนของรากเป็นแท่งตรง แข็งแรง สีน้ำตาลดำ แตกหน่อจากหัวใต้ดิน หยาด มีเหลี่ยมและร่อง เมื่อผ่ารากตามขวางจะเห็นเป็นรูปลิ้นสีขาว ในขณะที่ลำต้นใต้ดินที่ผ่าตามขวางจะมีแกนในสีดำนวลรอบด้วยวงไม้ที่มีสีจางกว่า ลักษณะใบเป็นใบคู่ ใหญ่เรียบ และเป็นหยัก ปลายตัด<sup>7</sup>

ส่วนที่นำมาใช้เป็นยาเป็นส่วนของลำต้นใต้ดินซึ่งมีสีดำ และรากที่ติดอยู่ ใช้ได้ทั้งสดและแห้ง โดยเก็บหัวใต้ดินหลังจากผลสุกแล้ว

### แหล่งกำเนิด

อยู่ในประเทศแคนาดาและสหรัฐอเมริกา ปลูกมากในยุโรปและเอเชียตอนเหนือ เช่น ไซบีเรีย

### ส่วนประกอบ

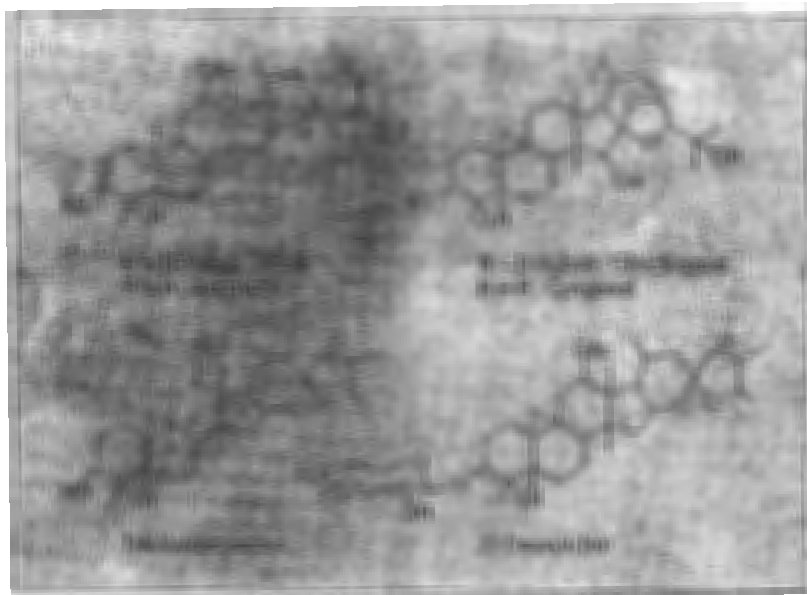
สารที่พิสูจน์แล้วว่าเป็นสารออกฤทธิ์คือ triterpene glycosides ได้แก่ xylosides actein, 27-deoxyactein (ดูรูปที่ 2) และ

อนุพันธ์ของสารประกอบฟีนิลโพรเพน (phenylpropane derivatives) เช่น isoferulic acid, salicylic acid, tannins, resins, fatty acids, starch, fat และ sucrose<sup>7,8</sup>

#### ประวัติการใช้ Black Cohosh

เป็นที่รู้จักกันดีและใช้เป็นยามาตั้งแต่ยุคกลาง มีการกล่าวถึงพืชนี้ตั้งแต่

ศตวรรษที่ 17 โดย R. Morrison ครั้งนั้นได้เรียกชื่อทางพฤกษศาสตร์ของพืชชนิดนี้ว่า *Christophoriana canadensis* และเรียกกันว่า พืชของคริสโตเฟอร์ แต่ปัจจุบันไม่ได้ใช้ชื่อนี้แล้ว ในช่วงต้นศตวรรษที่ 18 ได้มีการกล่าวถึงสมุนไพรวัวนี้ใน American Botanic Garden ของ John Bartram และมีเขียนอยู่ใน *Materia Medica* โดย Linne



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ triterpenes ที่มีอยู่ใน *Cimicifuga racemosa*<sup>®</sup>

ในอดีตชาวอเมริกันอินเดียนและนักล่าอาณานิคม ใช้สารสกัดจาก Black Cohosh สำหรับรักษาโรคหลายชนิด จากประสบการณ์ใช้ในการรักษาโรคปวดตามข้อ ปวดกล้ามเนื้อและประสาท รักษาความไม่สบายตัวในวัยหมดระดู โรคทางสูตินรีเวช ฯลฯ ไป<sup>9,10</sup>

Black Cohosh เป็นตัวยาสำคัญในตำรับยาแผนโบราณที่ใช้รักษาอาการหมดประจำเดือน ดังเช่นที่รู้จักกันดีในชื่อว่า Lydia Pinkham's Compound จากผลการศึกษาทางคลินิกในเยอรมันที่แสดงให้เห็นว่า สารสกัดจาก Black Cohosh ที่ทำเป็นยาและใช้ชื่อการค้าว่า Remifemin<sup>®</sup> ใช้แก้อาการ

ร้อนวูบวาบและอารมณ์หงุดหงิดได้ผลดีกว่ายาหลอก และให้ผลเท่าเทียมกับเอสโตรเจนชนิดคอนจูเกตในขนาด 0.625 มก. ทำให้มีความสนใจนำยานี้มาใช้กับสตรีวัยทองมากขึ้น<sup>4</sup>

#### สารสกัดมาตรฐานที่ทำเป็นยา

ในยาน้ำ 100 มล. ประกอบด้วยตัวยาสกัดที่ได้จากการสกัดราก *Cimicifuga racemosa* ในอัตราส่วน 1:5 (สารที่ใช้สกัดเป็น ethanol 50-60% โดยปริมาตร จำนวน 12 มล. เทียบเท่ากับยา 2.4 กรัม<sup>11</sup> เมื่อทำเป็นยาเม็ดแล้ว กำหนดให้ใน 1 เม็ดมีส่วนประกอบของตัวยาสกัดที่ได้จากสารสกัดของราก *Cimicifuga racemosa* จำนวน 0.018-0.026 มล. (0.78-1.14:1) โดยที่เทียบเท่ากับสมุนไพรจำนวน 20 มก. มาสกัดด้วย isopropyl alcohol 40 % โดยปริมาตร ในยาเม็ดยังมีส่วนผสมอื่นๆ อีกด้วย เช่น ผงเซลลูโลส แลคโตส โมโนฮัยเดรต แป้งจากมันฝรั่ง แมกนีเซียมสเตียเรต น้ำมันเปปเปอร์มินต์

#### ข้อบ่งใช้

อาการไม่สบายตัวในระยะใกล้หมดระดู เช่น ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกมากกว่าปกติ นอนไม่หลับ กระวนกระวาย และมีอารมณ์ซึมเศร้า เนื่องจากการแปรปรวนของฮอร์โมน อาการไม่สบายก่อนมีประจำเดือน และสภาวะขาดประจำเดือน<sup>11</sup>

#### รูปแบบการออกฤทธิ์

ในอดีตเคยคิดว่า Black Cohosh มีฤทธิ์เป็นฮอร์โมนเอสโตรเจน ต่อมาได้ทำ

การตรวจสอบแล้วพบว่า สารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ผสมน้ำจากพืชชนิดนี้ไม่มีฮอร์โมนจากพืช เช่น formononetin และ genistein<sup>12</sup> จากการทดลองในหนูถีบจักรและหนูขาวที่ตัดรังไข่ออกแล้ว พบว่าสารสกัดนี้ไม่มีฤทธิ์แบบเอสโตรเจนที่มีผลต่อมดลูกหนูถีบจักรและหนูขาว<sup>13</sup> จากการศึกษาเกี่ยวกับเซลล์เต้านมมนุษย์ที่เพาะเลี้ยงภายนอกร่างกาย พบว่าสารสกัดจาก Black Cohosh ไม่มีผลแบบเอสโตรเจนที่ทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์เต้านมมนุษย์ที่เพาะเลี้ยง แต่กลับมีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์<sup>14</sup> ผลการทดลองที่ทำในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่าสารสกัดจาก Black Cohosh มีฤทธิ์ไปแย่งจับกับตัวรับของเอสโตรเจนแบบแข่งขัน (competitive antagonist)<sup>9</sup>

ได้มีผู้สันนิษฐานไว้ว่าฤทธิ์ในการลดอาการไม่สบายตัวจากภาวะหมดประจำเดือน เช่น ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกมากตอนกลางคืน และอื่นๆ ที่เกิดขึ้น อาจเนื่องจากยาไปมีผลยับยั้งการหลั่ง LH จากต่อมพิทูอิทารีเนื่องจากพบว่า Remifemin® ทำให้ระดับ LH ในพลาสมาลดลง แต่ไม่มีผลกับระดับ FSH ในหนูขาวและสตรีที่ผ่าตัดเอารังไข่ออก<sup>15,16</sup> แต่ผลที่พบจากการศึกษาทางคลินิกของ Lehmann-Willenbrock and Riedel ในปี พ.ศ. 1988 ระบุว่า ไม่พบว่ามีผลกระทบระดับ LH ของผู้ป่วยที่รักษาด้วย *C. racemosa* นาน 3-6 เดือน<sup>17</sup> เช่นเดียวกับผลที่ได้จากการสังเกตในผู้ป่วยที่ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุช่องคลอดและระดับฮอร์โมน LH, FSH, estradiol, prolactin, SHBG ตลอดจนความหนาของเยื่อบุมดลูก<sup>11</sup>

ถึงแม้ว่ารูปแบบการออกฤทธิ์ของสารสกัดจากราก *C. racemosa* ที่พบจากการรักษาในคลินิกไม่สามารถอธิบายได้แน่นอน แต่มีสันนิษฐานไว้ว่า สารสกัดนี้อาจมีฤทธิ์แบบเอสโตรเจนได้ในเนื้อเยื่อบางชนิด มีความพยายามอธิบายกลไกการออกฤทธิ์โดยเปรียบเทียบกับผลการศึกษาในพืชที่ใกล้เคียงกัน เช่น ผลการศึกษาในสมุนไพรจีนชื่อ Shengma ซึ่งเป็นรากของ *Cimicifuga* อีกชนิดหนึ่ง พบว่ายาจีนชนิดนี้มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยที่สารสกัดด้วยน้ำจากรากมีผลต่อตัวรับของซีโรโทนิน ( $5-HT_{1A}$ )<sup>18</sup> จากผลการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่าสารสกัดนี้มีฤทธิ์ยับยั้งสารสื่อประสาทซีโรโทนิน<sup>19</sup> ผลที่ได้สอดคล้องกับผลการรักษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจาก *Cimicifuga racemosa* ช่วยลดอาการซึมเศร้าได้ โดยที่ผลดังกล่าวนี้น่าจะเป็นผลจากฤทธิ์ต่อจิตประสาทอย่างอ่อน ๆ<sup>20,21</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดจาก *Cimicifuga racemosa* สามารถเสริมฤทธิ์สมุนไพรที่มีฤทธิ์เป็นยาต้านอาการซึมเศร้า เช่น St. John's wort (*Hypericum perforatum*) เมื่อให้ร่วมกันในการรักษาทางคลินิก<sup>10,22-24</sup>

มีความพยายามสันนิษฐานต่อไปถึงการรักษาอื่นๆ โดยขยายผลจากการศึกษาในพืช *Cimicifuga* ชนิดอื่นๆ อีก เช่น พบว่าสารประกอบที่อยู่ในรากของ *Cimicifuga* มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ แก้ปวด และลดไข้<sup>25,26</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสารสกัดจากราก *Cimicifuga* อื่นๆ เช่น *C. heracleifolia* และ *C. foetida* มีฤทธิ์ยับยั้งการสลายตัวของกระดูกในเนื้อเยื่อกระดูกที่เพาะเลี้ยง และมี

ฤทธิ์ป้องกันกระดูกพรุนในหนูขาวที่ทำให้ปราศจากรังไข่ด้วยฮอร์โมนพาราไทรอยด์<sup>10</sup>

#### รายงานผลการรักษา

ประมาณเกือบ 50 ปีมาแล้วที่ได้มีการรวบรวมรายงานการใช้ยาที่ได้จากสารสกัดที่ได้มาตรฐานของ *Cimicifuga* เพื่อรักษาความผิดปกติต่างๆ ทางสูตินรีเวช เช่น อาการไม่สบายตัวเนื่องจากการขาดฮอร์โมน อาการประจำเดือนมาไม่ปกติ เช่น ไม่มีประจำเดือน ประจำเดือนมีน้อยกว่าปกติ ขาดประจำเดือน และประจำเดือนมามากเกินไป ความผิดปกติของวัยรุ่น อาการก่อนหมดประจำเดือน และความยุ่งยากระหว่างตั้งครรภ์<sup>27-32</sup> จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพของสารสกัดจาก *C. racemosa* ในผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 1,500 ราย พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีถึงดีมาก และผู้ป่วยทนต่อสารสกัดได้ในระดับดีถึงดีมากเช่นกัน มีเพียงน้อยรายที่ระบุว่ามีอาการไม่ปกติของระบบทางเดินอาหารบ้างเป็นครั้งคราว<sup>10</sup> การศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่ที่ผ่านมาพอสรุปได้ดังนี้

ผลการศึกษาในคลินิกแบบ multi-center drug monitoring ที่ศึกษาในผู้ป่วย 704 ราย ประเมินผลจากผู้ป่วย 629 รายที่มีอาการไม่สบายตัวเนื่องจากภาวะหมดระดู โดยมีอายุเฉลี่ย 51 ปี และได้รับการรักษาด้วยสารสกัดแอลกอฮอล์จากราก *C. racemosa* ครั้งละ 40 หยด วันละ 2 ครั้ง นาน 6-8 สัปดาห์ พบว่าอาการไม่สบายตัวต่างๆ ทางกาย ( ร้อนวูบวาบ เหงื่อออกมาก

ปวดศีรษะ วิงเวียน หัวใจเต้นเร็ว และหุ้อ) และอาการไม่สบายทางอารมณ์ (กังวล หงุดหงิดง่าย นอนไม่หลับ และอารมณ์ซึมเศร้า) 80% ของผู้ป่วยดังกล่าวมีอาการดีขึ้นหรืออาการดังกล่าวหายไปหลังจากได้รับยานาน 4 สัปดาห์ ผู้ป่วย 93% ทนต่อยาได้ดี มีเพียง 7% ที่ทนต่อยาได้น้อยและมีอาการระคายเคืองของระบบทางเดินอาหารแบบชั่วคราวบ้าง<sup>28</sup>

จากการศึกษาในคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีอาการไม่สบายเนื่องจากภาวะหมดระดู มีอายุในช่วง 42-60 ปี เลือกจับคู่ให้มีอายุ ส่วนสูง น้ำหนัก และ body mass index ที่ใกล้เคียงกัน และให้การรักษานาน 3-6 เดือน โดยให้สารสกัดที่ทำเป็นยาเตรียมรูปยาเม็ดหรือยาน้ำ เปรียบเทียบผลการรักษาด้วย Kupperman Menopause Index<sup>29</sup> วิธีการประเมินนี้กำหนดให้อาการร้อนวูบวาบมีคะแนนสูงเท่ากับ 4 มากกว่าอาการอื่นๆ ที่มีร่วมด้วย ที่มีคะแนนเท่ากับ 1 ถึง 2 ค่าที่ได้นี้คูณด้วยค่าคอนเวอร์ชันแฟคเตอร์ที่กำหนดตามความรุนแรงของอาการ (อยู่ในช่วง 0-3 โดยที่รุนแรง = 3 และไม่มีอาการ = 0) นำค่าที่ได้มาบวกกันจะได้คะแนนรวมทั้งหมดซึ่งแสดงถึงความรุนแรงของอาการ (อาการรุนแรงจะมีค่าคะแนนรวมมากกว่า 35 อาการปานกลางมีค่ารวมเท่ากับ 20-35 และอาการอ่อนๆ จะมีคะแนนรวม 15-20) การรักษาที่ได้ผลเป็นที่น่าพึงพอใจ ควรมีคะแนนต่ำกว่า 15 จากการศึกษาแบบเปิด 2 ครั้ง แบบที่ไม่มีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วย 36 ราย อายุเฉลี่ย  $51.6 \pm 5$  ปี อยู่ในช่วง 45-62 ปี<sup>30</sup> และการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 50 ราย อายุเฉลี่ย

$53.3 \pm 4.3$  ปี อยู่ในช่วง 45-60 ปี<sup>31</sup> ประเมินผลโดยใช้ Kupperman Menopause Index และ Clinical Global Impression Scale (CGI) ประเมินประโยชน์ใช้และความทนต่อยา พบว่าประสิทธิผลของการรักษาเกิดขึ้นหลังจากเริ่มรักษานาน 4 สัปดาห์ ด้วยสารสกัดแอลกอฮอล์ครั้งละ 40 หยด วันละ 2 ครั้ง นาน 12 สัปดาห์ หลังจากประเมินผล พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นมาก ความสำเร็จของการรักษามีนัยสำคัญที่  $p < 0.001$  ผลที่ได้จากการให้ผู้ป่วยประเมินอาการทางอารมณ์ด้วยตนเองตามวิธี Profile of Mood Scale (POMS) พบว่าผู้ป่วยประเมินให้ยามีผลการรักษาในระดับดีมาก<sup>31</sup> ผู้ป่วยทุกรายทนต่อยาได้ดี มีเพียง 4 รายที่รายงานว่ามีปัญหากับระบบทางเดินอาหารเล็กน้อยเมื่อตอนเริ่มต้นการรักษา

จากการศึกษาแบบเปิดชนิดที่มีกลุ่มควบคุม ในคนไข้ทั้งหมด 60 ราย แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มโดยวิธีสุ่ม<sup>32</sup> กลุ่มละ 20 คน มีอายุโดยเฉลี่ย  $54 \pm 4$  ปี ช่วงอายุ 45-60 ปี รักษาด้วยสารสกัดแอลกอฮอล์ จำนวน 40 หยด วันละ 2 ครั้ง กลุ่มที่สองได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดคอนจูเกต 0.625 มก./วัน และกลุ่มที่สามได้รับยาไดอะซีแพมขนาด 2 มก./วัน ให้การรักษานาน 3 เดือนแล้วประเมินผล พบว่าสารสกัดจาก Black Cohosh ทำให้มีอาการไม่สบายกายและใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) เมื่อประเมินผลด้วย Kupperman Menopause Index, Self Evaluation Depression Scale และ Hamilton Anxiety Scale (HAMA) สารสกัด Black Cohosh ให้ผลที่ประเมินได้เท่ากับเอสโตรเจนและยา

ไดอะซีแพมเมื่อประเมินโดยวิธี CGI พบว่าผู้ป่วยให้ความร่วมมือต่อการกินยาเป็นอย่างดี ทั้งยังทนต่อยาได้ดีด้วย

ประสิทธิภาพในการรักษาของสารสกัด Black Cohosh ด้วยแอลกอฮอล์ไอโซ-โพรพานอล ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เพื่อรักษาอาการไม่สบายตัวเนื่องจากหมดประจำเดือน ได้รับการยืนยันด้วยการศึกษาแบบบอด 2 ด้าน (double blind) โดยการสุ่มตัวอย่าง และมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดคอนจูเกต 0.625 มก./วัน จำนวน 80 ราย อายุเฉลี่ย  $51.2 \pm 3.1$  ปี ช่วงอายุ 45-58<sup>33</sup> ผู้ป่วย 30 รายที่ได้รับสารสกัด Black Cohosh มีคะแนนที่ประเมินด้วยวิธี Kupperman Menopause Index และ HAMA เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 20 ราย แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับยานาน 4 สัปดาห์ และลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) ก่อนที่จะถึงสัปดาห์ที่ 12 ซึ่งเป็นการสิ้นสุดการรักษา ผลจากการประเมินด้วย Kupperman Menopause Index เท่ากับ 15 หรือน้อยกว่า แสดงว่าไม่จำเป็นต้องให้การรักษาต่อไปอีก หลังจากรักษาด้วยสารสกัด *C. racemosa* นานถึง 3 เดือน ผลการรักษาดีกว่าเอสโตรเจนชนิดคอนจูเกต อาการไม่พึงประสงค์เช่นปวดศีรษะที่พบไม่เกี่ยวข้องกับการได้รับยาทั้ง 3 กลุ่มรวมทั้งกลุ่มที่ได้รับยาหลอกด้วย

จากการศึกษาทางคลินิกแบบเปิด โดยไม่มีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากการใช้ฮอร์โมนทดแทนตามปกติมาเป็น Remifemin® ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง

นานถึง 6 เดือน พบว่าผู้ป่วย 56% ( $n=50$  อายุเฉลี่ย 49 ปี) ที่เคยได้รับฮอร์โมนทดแทนเป็นยาฉีด estradiol valerate 4 มก. และ progesterone enanthate 200 มก. ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนอีก เมื่อได้รับสารสกัดจาก *C. racemosa* ผู้ป่วยอีก 44% ยังคงต้องการให้ฉีดฮอร์โมนอีกเมื่อทำการประเมินด้วย Kupperman Menopause Index Score ค่าคะแนนที่ได้ต่ำกว่า 15 อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) แสดงว่าการรักษาประสบความสำเร็จ<sup>34</sup>

พบว่าให้สารสกัดจาก Black Cohosh ในสตรีที่ขาดฮอร์โมนเนื่องจากผ่าตัดรังไข่ก็ได้ผลดี จากการศึกษาเปรียบเทียบกับการให้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีอายุต่ำกว่า 40 ปีที่ผ่าตัดรังไข่ไปแล้วมีอาการไม่สบายดังกล่าว จำนวน 60 คน<sup>42</sup> แบ่งออกเป็น 4 กลุ่มๆ ละ 15 คน กลุ่มแรกได้รับฮอร์โมน estriol (1 มก./วัน) กลุ่มที่สองได้รับเอสโตรเจนชนิดคอนจูเกต (1.25 มก./วัน) กลุ่มที่สามได้รับฮอร์โมนผสมที่มี estradiol 2 มก. ร่วมกับ norethisterone acetate 1 มก. กับกลุ่มที่รักษาด้วยสารสกัด *C. racemosa* ที่สกัดด้วย isopropanol (ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง) พบว่าหลังจากรักษาไป 6 เดือนแล้ว ผู้ป่วยมีอาการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่รักษาทั้ง 4 กลุ่มที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ไม่พบว่ามีกลุ่มใดที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน LH และ FSH ในซีรัม

การศึกษาความเป็นพิษของยา

จากรายงานของบริษัท Schaper &

Bruemmer ซึ่งเป็นผู้ผลิต Remifemin® พบว่าจากการศึกษาความเป็นพิษชนิดเรื้อรัง (นาน 6 เดือน) ของสารสกัดของยา Remifemin® ที่ทำในรูป granule กับหนูขาวพันธุ์วิสตาร์เพศเมีย ไม่พบว่าสารสกัดดังกล่าวที่มีขนาดสูงถึง 5,000 มก./กก. น้ำหนักตัวนานถึง 8 สัปดาห์ ทำให้เกิดความเป็นพิษแก่หนูขาว แสดงว่าสารสกัดนี้มีความปลอดภัยสูง จากการทดสอบการกลายพันธุ์ด้วยวิธี Ames test ในขนาด 0.32-1,000 มก. ต่อจานเลี้ยงเชื้อ แสดงให้เห็นว่าไม่มีผลทำให้เชื้อซัลโมเนลลาเกิดการกลายพันธุ์ได้ ไม่พบว่าทำให้เกิดการกลายพันธุ์ในเซลล์ที่เพาะเลี้ยง เปรียบเทียบกับ negative control เมื่อมี S9 (เพื่อกระตุ้นเมตาโบลิซึมของเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม) ผสมอยู่ด้วย<sup>11</sup>

#### ข้อควรระวังและปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

ยังไม่มีรายงานถึงข้อห้ามใช้หรือการเกิดปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น พบว่ามีผลเสริมฤทธิ์สมุนไพรที่มีฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้าได้ เช่น St. John's wort

#### ฤทธิ์ข้างเคียง

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อยาได้ดี แต่ก็มีบางรายมีอาการระคายเคืองบ้างเล็กน้อยที่ทางเดินอาหาร

#### ขนาดใช้

สำหรับสารสกัดที่ทำเป็นยาที่มีชื่อการค้าว่า Remifemin® กำหนดให้ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น สำหรับยาน้ำให้ครั้งละ 20 หยด วันละ 2 ครั้ง

ผลของยาจะไม่เกิดขึ้นทันที ผลการรักษาครั้งแรกจะเห็นได้หลังจากการรักษา 2-4 สัปดาห์ ถึงแม้ว่าตัวยามีความปลอดภัยสูงและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ก็ไม่แนะนำให้ใช้ยานานเกิน 6 เดือนโดยปราศจากการดูแลของแพทย์

#### ขนาดบรรจุ

ยาน้ำขนาด 50, 100, 150 มล. และขนาดบรรจุของโรงพยาบาล 500 มล. ส่วนยาเม็ดมี 60, 100 และ 200 เม็ด ส่วนขนาดของโรงพยาบาล 1,000 เม็ด<sup>11</sup>

#### สรุป

ยาที่ได้จากสารสกัดหยาดของราก *Cimicifuga racemosa* ที่มีมาตรฐานของปริมาณสารออกฤทธิ์ในรูปแบบของยา เป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาอาการไม่สบายกายและจิตใจของสตรีวัยทอง โดยอาจให้ร่วมกับการรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนหรือใช้แทนฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยทองที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งมดลูก หรือในสตรีวัยทองที่ปฏิเสธการรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทนเนื่องจากฤทธิ์ข้างเคียง พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยอมรับและทนต่อยาได้ดี อย่างไรก็ตามควรอยู่ในความดูแลของแพทย์เมื่อจำเป็นต้องใช้ยานี้เป็นเวลานานเกิน 6 เดือน โดยเหตุที่ยังไม่มีผลการศึกษาที่แน่นอนเกี่ยวกับการป้องกันการสลายตัวของกระดูกและผลที่ดีในการปกป้องหลอดเลือดและหัวใจ จึงแนะนำให้ใช้ Remifemin® ในกรณีบรรเทาอาการไม่สบายกายและใจในระยะวัยเปลี่ยน เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของสตรีในวัยทองและผู้ใกล้ชิด

## เอกสารอ้างอิง

1. Alpha Research, Manager Information Services, *Pocket Thailand Public Health*. 1994; Bangkok; Sukhum and Sons: 29.
2. สุมณา ชมพูทวีป และนิกร ดุสิตสิน. การใช้ยารักษาสตรีวัยหมดประจำเดือน. *Thai J Pharmacol* 1996;18: 67-79.
3. The Canadian Consensus Conference on Menopause and Osteoporosis. Chapter 10 Pharmacotherapy. *J SOGC* 1998; Nov. : 47-54.
4. The Canadian Consensus Conference on Menopause and Osteoporosis. Chapter 11 Menopause: Complementary Approaches. *J SOGC* 1998; Nov. :55-62.
5. Ravnkar VA. Compliance with hormone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1332-4.
6. Mantyranta T, Hemminki E, Kangas I. Alternative drug use for the climacteric in Finland. *Maturitas* 1997;27:5-11.
7. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. *Cimicifuga racemosa*. In: Fleming T, editor. *PDR for Herbal Medicines* 1<sup>st</sup> ed. Montvale, New Jersey: Medical Economics Company, 1998 : 746-747.
8. Beuscher N. *Cimicifuga racemosa*. Die Traubensilberkerze. *Z Phytother.* 1995;16:301-310.
9. Jarry H, Gorkow C, Wuttke W. Treatment of menopausal symptoms with extracts of *Cimicifuga racemosa*: II: in vitro binding of compounds to estrogen receptors. *Plant Med* 1985; 4:316-319.
10. Liske E. . Therapeutic efficacy and safety of *Cimicifuga racemosa* for gynecological disorders. *Adv Natural Therapy* 1998; 15(1):45-51.
11. Remifemin® active substance: liquid *Cimicifuga* extract the Herbal preparation for gynecology. *Scientific Brochure* 1998: 1-11.
12. Struck D, Tegtmeier M, Harnischfeger G. Flavones in extracts of *Cimicifuga racemosa*. *Planta Medica* 1997; 63: 289-290.
13. Einer-Jensen N, Zhao J, Andersen KP, Kristoffersen K. *Cimicifuga* and *Melbrosia* lack oestrogenic effects in mice and rats. *Maturitas* 1996; 25:149-153.
14. Nesselhut T, Schekkhase C, Dietrich R, Kuhn W. Studies on mammal carcinoma cells regarding the proliferative potential of herbal medications with estrogen-like effects. *Archives Gyn Obstetrics* 1993; 254: 817-818.
15. Jarr H, Harnischfeger G. Untersuchungen zur endokrinen Wirksamkeit von Inhaltsstoffen aus *Cimicifuga racemosa*. I. Einfluss auf die Serumspiegel von hypophysenhormonen ovariectomierter Ratten. *Planta Medica* 1985; 1:46-49.
16. Dueker E-M, Kopanski L, Jarry H, Wuttke W. Effects of extracts from *Cimicifuga racemosa* on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats. *Planta Medica* 1991; 57:420-424.
17. Lehmann-Willenbrock W, Riedel HH. Clinical and endocrinologic examinations concerning therapy of climacteric symptoms following hysterectomy with remaining ovaries. *Zent bl Gynaekol* 1988; 110: 611-618.
18. Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF. Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. Proceedings of the National Science Council, Republic of China. *Life Sci (B)*. 1995; 19: 151-158.
19. Yoo JS, Jung JS, Lee TH, et al. Inhibitory effects of extracts from traditional herbal drugs on 5-hydroxytryptophan-induced diarrhea in mice. *Korean J Pharmacog* 1995; 26:355-359.
20. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atropisches Vaginalepithel : Doppelblindversuch *Cimicifuga* vs Östrogenpräparat. *Therapeuticon* 1987; 1:23-31.
21. ESCOP monographs on the medicinal uses of plant drugs. *European Scientific Cooperative on Phytomedicine* 1996; 1-30.
22. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W. St John's Wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996; 313: 253-258.
23. Heizer H. Kritisches zur *Cimicifuga*-Therapie bei hormonalen Störungen der Frau. *Med Klin* 1960; 55:232-233.
24. Goerlich N. Behandlung ovarieller Störungen in der Allgemeinpraxis. *Aerzt Praxis* 1962; 14:1742-1743.
25. Sakurai N, Nagai M. Chemical constituents of original plants of *Cimicifuga rhizomea* in Chinese medicine. *Yakugaku Zasshi* 1996; 116:850-865.
26. Hirabayashi T, Ochiai H, Sakai S, Nakajima K, Terasawa K. Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on

- murine interleukin-8 production in response to influenza virus infections in vitro and in vivo. *Plant Med* 1995; 61:221-226.
27. Bruecker A. Beitrag zur Phytotherapie hormonaler Störungen der Frau. *Med Welt* 1960; 44:2331-2333.
  28. Stolze H. Der andere Weg, klimakterische Beschwerden zu behandeln. *Gyne* 1982; 3:14-16.
  29. Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MHG. Contemporary therapy of menopausal syndrome. *JAMA* 1959; 171:1627-1637.
  30. Daiber W. Klimakterische Beschwerden: ohne Hormone zum Erfolg. *Aertz Praxis* 1983; 35:1946-
  31. Vorberg G. Therapie klimakterische Beschwerden. Erfolgreiche hormonfreie Therapie mit Remifemine. *Z Allgemeinmed* 1984; 60:626-629.
  32. Warnecke G. Beeinflussung klimakterischer Beschwerden durch ein Phytotherapeutikum. *Med Welt* 1985; 36:871-874.
  33. Foeldes J. Die Wirkung eines Extraktes aus *Cimicifuga racemosa*. *Aerzt Forsch* 1959; 13:623-624.
  34. Pethoe A. Klimakterische Beschwerden. Umstellung einer Hormonebehandlung auf ein pflanzliches Gynaekologikum möglich? *Aerzt Praxis* 1987; 38:1551-1553.
  35. Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Therapie ovarieller Ausfallserscheinungen nach Hysterektomie unter Belassung der Adnexe. *Zentralbl Gynaekol* 1988; 110:611-618.