

شاه بلوط هندی



دکتر فراز مجاب

گروه فارماکونوزی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

می‌کند. فرآورده‌هایی که از سایر بخش‌های درخت (پوست و برگ‌ها) تهیه می‌شوند، در درمان به کار می‌روند ولی هنوز دلایل کافی برای اثبات کارایی آن‌ها وجود ندارد. به همین دلیل اصطلاح عصاره شاه بلوط هندی فقط به عصاره‌ای اطلاق می‌گردد که از دانه‌های آن تهیه شده باشد.

دانه‌های کاملاً رسیده ابتدا به صورت یک لایه نازک که تهویه هوا در آن‌جا به خوبی صورت گیرد، پهن می‌شوند. سپس، دانه‌ها به دو نیم تقسیم شده و به سرعت در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد خشک می‌گردند تا در نهایت پودری از داروی خام که حاوی ۳-۵ درصد ساپونین باشد، به دست آید. مخلوط آب و الکل برای تهیه عصاره‌ها به کار می‌رود که لازم است با افزودن دکسترین تعدیل شود تا محتوای گلیکوزیدهای تری‌ترپنی آن به

گیاه *Aesculus hippocastanum* که نام فارسی شاه بلوط هندی برای آن انتخاب شده، از تیره Hippocastanaceae است و در قرن شانزدهم از طریق خاور دور به اروپا معرفی شد. عصاره‌های دانه‌های شاه بلوط هندی در اولین دهه‌های قرن هجدهم در فرانسه مورد استفاده درمانی واقع گردید. نتیجه موفقیت‌آمیز چند مطالعه فرانسوی در سال‌های ۱۸۹۶ و ۱۹۰۹ در درمان دردهای هموروئید منتشر شد. بعدها معلوم شد که ترکیبات فعال آن به گروه گلیکوزیدهای ساپونینی تعلق دارد (۱).

■ داروی خام و عصاره

فارماکوپه آلمان داروی خام شاه بلوط هندی را مرکب از دانه‌های خشک شده درخت معرفی

حدود ۲۰-۱۶ درصد وزنی / وزنی بر اساس آسین برسد (۲).

■ شیمی و فارماکوکینتیک آسین

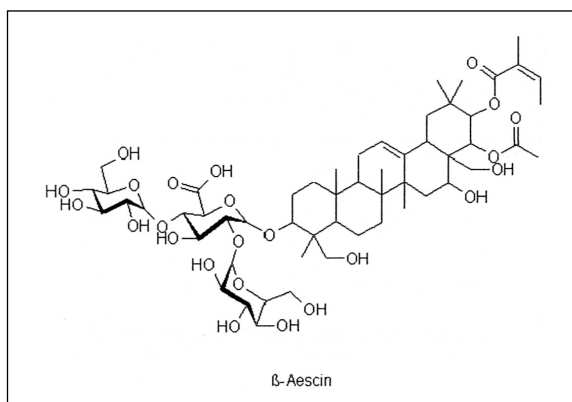
آسین (مخلوطی از ساپونین‌های تری‌ترپنوییدی که به دو شکل آلفا و بتا وجود دارد)، ترکیب فعال اصلی عصاره این گیاه فرض می‌شود، در مطالعات بالینی آسین تجویز شده که از گیاه جداسازی گشته کارآیی مفیدی نشان می‌دهد. عصاره شاه‌بلوط عمدتاً از مخلوطی از تری‌ترین‌های ساپونینی تشکیل شده‌اند. قسمتی از این مخلوط که تمایل به متیلور شدن دارد بتا - آسین نام دارد (شکل ۱) و خود مخلوطی از چند گلیکوزید است.

این گلیکوزیدها از دو آگلیکون مشتق شده‌اند. آسین حلالیت خوبی در آب دارد، اما در حلال‌های لیپیدی چندان محلول نیست. در سال ۱۹۹۶ گلیکوزید مذکور با به‌کارگیری روش‌های جدید شناسایی شد. تجویز خوراکی آسین جذب کمی دارد و دچار پدیده متابولیسم عبور اول می‌گردد.

فراهمی زیستی آن در مقایسه با تجویز وریدی ۱ درصد کمتر است. نیمه عمر جذب حدود ۱ ساعت و نیمه عمر حذف حدود ۲۰ ساعت می‌باشد. در افرادی که ۵۰ میلی‌گرم آسین به شکل کپسول دریافت کرده‌اند حداکثر سطح پلاسمایی نزدیک 30ng/ml پس از جذب کپسول بوده است. دانه‌ها حاوی ترکیبات مفید دیگر مانند بیوفلاونوئیدها، پروآنتوسیانیدین و کومارین‌ها هم هستند (۱).

■ فارماکولوژی

اثرات ضدام، ضدالتهاب و مقوی عروق آسین که منجر به کاهش نفوذپذیری عروق می‌شوند نشان داده شده است. مطالعات به عمل آمده در یک مدل حیوانی (ادم پای موش صحرایی) نشان داد که عصاره تام شاه‌بلوط هندی ۱۰۰ برابر فعال‌تر از همان عصاره در صورت حذف آسین است. از آن پس مکرراً خواص ضدترشحاتی آسین در عصاره شاه‌بلوط هندی اثبات شد و حتی چند پژوهشگر



شکل ۱ - ساختار بتا - آسین

دو شاخص در گروه مصرف‌کننده دارونما بدون تغییر باقی ماند ولی در گروهی که عصاره شاهبلوط هندی را دریافت کردند، هر دو شاخص کاهش یافت. در یک مطالعه بالینی در افراد سالم به صورت دوسوکور که توسط مارشال و همکاران در سال ۱۹۸۷ صورت پذیرفت، پس از دویدن مسافت طولانی، در افراد شاهد سالم که دوز پیشگیرانه ۶۰۰ میلی‌گرم از عصاره شاهبلوط هندی را پیش از دویدن دریافت کرده بودند، ادم پا و ادم میچ پا کاهش یافت (۱).

□ مطالعات درمانی در بیماران

جهت بررسی اثر درمانی در بیماران مبتلا به اختلال عروقی مزمن، ۷ مورد پژوهش کنترل شده با دارونما و دوسوکور توسط عصاره شاهبلوط انجام گرفت. در این پژوهش کنترل شده با دارونما و دوسوکور توسط عصاره شاهبلوط صورت پذیرفت. در این پژوهش‌ها تعداد ۵۵۸ نفر بیمار مورد ارزیابی واقع شدند (جدول ۱). در همه موارد از دوز روزانه حدود ۶۰۰ mg عصاره شاهبلوط استفاده شده که معادل ۱۰۰ mg آسین می‌باشد. بیشتر بیماران در یک طرح متقاطع هم عصاره و هم دارونما را در طی دوره‌های درمانی جداگانه دریافت کردند. دو مطالعه از درجات ۳- تا ۰+ برای نشان دادن سرعت تشدید علایم مربوط به بی‌کفایتی مزمن عروقی بهره بردند. نشانه‌هایی که در بیماران مصرف‌کننده شاهبلوط هندی بروز می‌کرد، بسیار با اهمیت‌تر از بیماری‌های بود که دارونما به کار می‌بردند.

نتایج چهار پژوهش دیگر در سال ۱۹۸۶ منتشر شد. در یک مطالعه ۱۳ زن مبتلا به گشادی عروقی وابسته به بارداری و ۷ زن دیگر با اختلال‌های

نشان دادند که عصاره شاهبلوط هندی تونسیته وریدهای مجزا شده را افزایش می‌دهد (۳). این اثر توسط فنتول آمین مهار نشد و اثبات گشت به توسط گیرنده‌های آلفا - آدرنژیک میانجی‌گری نمی‌شود. مدرکی دال بر تاثیر عصاره شاهبلوط هندی بر ظرفیت عروقی بیماران مبتلا به بی‌کفایتی عروقی وجود ندارد.

■ سمیت

عصاره شاهبلوط هندی و همچنین آسین جهت بررسی سمیت حاد در برخی از حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفتند. این حیوانات شامل موش‌های سوری و صحرایی، خوکچه هندی خرگوش و سگ می‌شد. تقریباً تا ۸ برابر دوز تجویز شده جهت درمان بیماران، اثر سمی مشاهده نمی‌شود. آزمایش‌های سمیت مزمن (۳۴ هفته در موش صحرایی و سگ) اثرات مضر ناشی از دوز بیش از حد را اثبات نکرد. تاکنون مطالعه‌ای روی سرطان‌زایی و جهش‌زایی این عصاره انجام نگرفته است (۲).

■ فعالیت و کارایی در بیماران و افراد سالم

□ مطالعه در افراد سالم

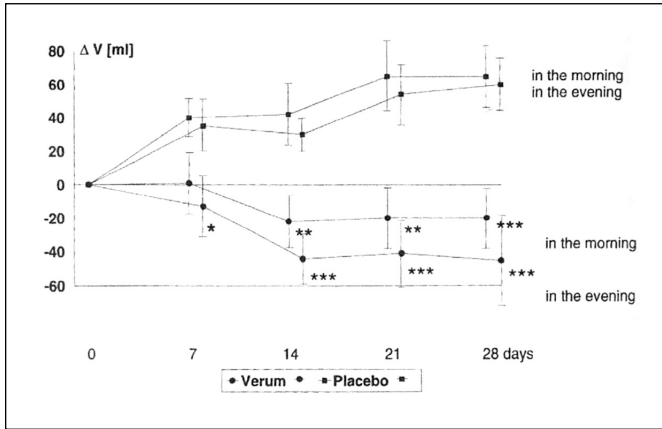
در یک مطالعه دوسوکور کنترل شده با دارونما در ۱۲ فرد سالم، پژوهشگران اثرات عصاره شاهبلوط هندی استاندارد شده (تک دوز ۶۰۰ میلی‌گرم) را بر فیلتراسیون مویرگی مورد ارزیابی قرار دادند. پارامترهای قابل توجه عبارت بودند از: ظرفیت عروقی و شاخص فیلتراسیون که توسط پلتیسموگرافی انسدادی وریدها اندازه‌گیری شد. هر

جدول ۱ - مطالعات دوسو کور تحت کنترل با دارونما با استفاده از عصاره استاندارد شاه‌بلوط هندی (با نام تجاری ونوستاسین آهسته رهش (venostasin retard)). مقدار مصرف در تمام این مطالعات ۱۰۰ میلی‌گرم آسین در روز بود.

تعداد بیماران	دوره درمان (روز)	پارامترهای کلیدی و مطالعات آماری دارو در مقابل دارونما
۹۶	۲×۲۰	یافته‌های ملموس، رنگ پوست، برجستگی عروق، ادم، درماتوز، درد، احساس سنگینی، و خارش مشخصاً در اغلب بیماران بهبود یافت.
۲۱۲	۲×۲۰	مقیاس مشکلات (۰ تا ۳): ادم، اسپاسم ساق پا، درد، خارش، احساس سنگینی
۹۵	۲×۲۰	مقیاس مشکلات (۰ تا ۳): ادم، اسپاسم ساق پا، درد، خارش، احساس سنگینی
۲۰	۲×۱۴	حجم پا (با پلتیسموگرافی مایی)، مشکلات ذهنی
۷۴	۵۶	حجم پا (با پلتیسموگرافی مایی)، مشکلات ذهنی
۲۲	۲×۱	ظرفیت عروقی، ضریب تصفیه
۳۹	۲۸	حجم خارج عروقی، ظرفیت عروقی، مشکلات ذهنی
۲۴۰	۸۴	حجم پا (با پلتیسموگرافی مایی)

Bisler و همکاران و نیز Rudofsky و همکاران اثرات شاه‌بلوط هندی را روی حجم داخل عروقی اندام‌های تحتانی و نیز فیلتراسیون به فضای بین سلولی (که به‌طور غیرمستقیم توسط پلتیسموگرافی انسدادی عروقی مایی اندازه‌گیری شد) در بیماران مبتلا به اختلال مزمن عروقی مطالعه نمودند. Bisler همچنین اثرات یک تک دوز ۶۰۰ میلی‌گرم از عصاره شاه‌بلوط را در مقایسه با دارونما آزمود. در بیماران مصرف‌کننده دارونما فیلتراسیون به خارج مویرگ‌ها از ۸/۲ تا ۸/۳ واحد در بیش از ۳ ساعت افزایش یافت. در حالی که در بیماران مصرف‌کننده عصاره شاه‌بلوط از ۹/۴ به ۷/۴ واحد کاسته شد که نشان‌دهنده کاهش حدود ۲۲ درصد در شاخص فیلتراسیون خارج مویرگی می‌باشد.

عروقی مزمن درمان شدند. در بیماران درمان شده با دارونما حجم عروقی پا تغییر نکرد اما درمان با عصاره شاه‌بلوط هندی منجر به کاهش متوسط ۱۱۴ و ۱۲۶ میلی‌لیتر در دو گروه از بیماران شد. در مطالعه دیگری که توسط Lohr و همکاران انجام گرفت، ۷۴ بیمار مبتلا به اختلال عروقی مزمن و مستعد تبدیل شدن به ادم انتهایی، مورد پژوهش قرار گرفتند. حجم‌های عروقی پا توسط پلتیسموگرافی مایی تعیین شد، و محیط دایره پا مستقیماً قبل و بعد از تحریک ادم اندازه‌گیری گشت. در گروهی که شاه‌بلوط هندی مصرف می‌کردند کاهش حجمی از ۳۲ به ۲۷ میلی‌لیتر رسید اما در گروه مصرف‌کننده دارونما حجم عروقی پا از ۲۷ تا ۳۱ میلی‌لیتر افزایش یافت (۲).



شکل ۲ - اثر چهار هفته درمان با ۶۰۰ میلی گرم عصاره شاهبلوط هندی معادل ۱۰۰ میلی گرم در روز آسین بر تغییرات حجمی در پا و کاهش حجم خون (تغییر در حجم خارج عروقی)

Diehm و همکاران به مقایسه کارایی (کاهش ادم) و ایمنی جوراب‌های ارتجاعی (stockings) نوع II و عصاره خشک دانه شاهبلوط هندی (حاوی ۵۰ میلی گرم آسین دو بار در روز) پرداختند. در یک مطالعه یک سو کور، کنترل شده با دارونما و موازی، ۲۴۰ بیمار مبتلا به بی‌کفایتی مزمن عروقی در یک دوره ۱۲ هفته‌ای تحت درمان قرار گرفتند. حجم عروقی پا با عصاره دانه شاهبلوط هندی تا ۴۳/۸ میلی لیتر (در ۹۹ نفر) و با جوراب‌های ارتجاعی ۴۶/۷ میلی لیتر (در ۹۶ نفر) کاهش می‌یابد در حالی که با دارونما تا ۹/۸ (۹۶ نفر) افزایش یافت (شکل ۳). کاهش ادم در عصاره شاهبلوط هندی و در جوراب‌ها نسبت به دارونما در دو درمان معادل مقایسه شد. در این طرح گرچه فشار حاصل از جوراب‌ها توانست به لحاظ آماری کاهش مناسبی در ادم ایجاد نماید، با این وجود هم

کاهش در حجم عروقی (۵ درصد) چندان قابل ملاحظه نبود و در نهایت، چنین نتیجه‌گیری شد که اثر عصاره شاهبلوط هندی بر تونسیته عروقی اهمیت کمتری نسبت به توانایی آن در کاهش نفوذپذیری مویرگی دارد.

Rudofsky و همکاران اثرات مشابهی را برای عصاره شاهبلوط هندی با یک دوره درمانی ۲۸ روزه به اثبات رسانیدند. اختلاف قابل توجهی در ظرفیت عروقی قبل و بعد از درمان بین گروه‌های آزمون و دارونما وجود داشت. این اختلاف در تغییرات حجمی خارج عروقی پا و مچ پا طی ۱۴-۲۸ روز نیز مشهود بود (شکل ۲). درمان چهار هفته‌ای با عصاره شاهبلوط هندی منجر به بهبود قابل ملاحظه در نشانه‌های بیماران (احساس سختی، درد، خستگی ادم و خارش پا) بیماران شد ولی علائم اسپاسم‌های ماهیچه‌ای ساق پا بهبود نیافت (۱).

نیز بهبود شکایات افراد تحت آزمایش وجود دارد بنابراین کمیسیون E تک نگار خود را در مورد دانه‌های شاه‌بلوط هندی در ۱۵ آوریل ۱۹۹۴ منتشر ساخت. عصاره استاندارد دانه‌های پودر شده شاه‌بلوط هندی که گلیکوزیدهای تری‌ترپنی آن حدود ۲۰-۱۶ درصد باشد (محاسبه بر مبنای آسین) برای درمان شکایات بیماران مبتلا به بی‌کفایتی مزمن عروقی (درد، سنگینی پا، اسپاسم شبانه ساق پا، خارش و تورم پاها) مفید است.

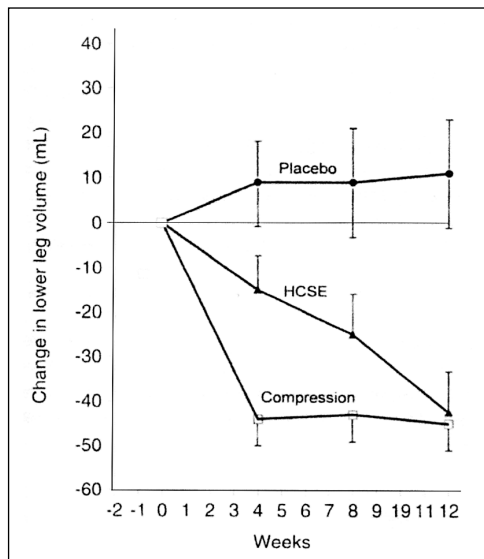
کمیسیون E در تک نگار بعدی خود بیان می‌دارد که توصیه‌های پزشکان همچون ایجاد فشار ارتجاعی و یا درمان با آب سرد می‌تواند تداوم یابد. عوارضی مثل خارش، تهوی و ناراحتی معده گزارش شده و موارد منع مصرف ناشناخته است. در مورد تحمل دارو (Tolerance) باید به این

شاه‌بلوط هندی و هم فشار، خوب تحمل می‌شوند و به‌عنوان درمان‌های جایگزین برای بیماران مبتلا به بی‌کفایتی مزمن عروقی تجویز می‌گردند (۴). مرور سیستماتیک کارآزمایی‌های بالینی دوسو کور تحت کنترل با دارونما که طی آن بیماران مبتلا به نارسایی مزمن عروقی که عصاره این گیاه را به‌صورت خوراکی مصرف کردند (۱۳ مقاله شامل ۱۰۸۳ بیمار)، حاکی از آن است که این عصاره بی‌خطر بوده، و در درمان کوتاه مدت علامتی این نارسایی موثر بوده است.

■ موارد و مقادیر مصرف، خطرات و موارد منع

مصرف (۱)

از آن‌جایی که مدارک کافی برای اثبات اثر درمانی عصاره شاه‌بلوط هندی در کاهش ادم و



شکل ۳ - تفاوت در کاهش حجم در مقابل سطح پایه براساس میانگین و انحراف معیار که از مطالعه روی ۲۴۰ بیمار به‌دست آمده. کاهش معنی‌دار در حجم در اثر استعمال عصاره دانه شاه‌بلوط هندی و جوراب‌های ارتجاعی نسبت به دارونما نشان داده شده است. کارآیی هر دو روش درمانی یکسان می‌باشد.

(از شرکت داروسازی گل دارو) ساخته شده و در دسترس پزشکان و بیماران قرار دارند (۵).

■ تداخل‌های دارویی

ممکن است یکی از اجزای این گیاه به نام اسکولین (که یک مشتق کومارینی است)، اثر داروهای ضدانعقاد را تشدید کند، با این حال برخی تحقیقات پیشنهاد می‌کنند، این ترکیب در پوست گیاه وجود دارد و نه در دانه آن. به‌خاطر فقدان تحقیقات بالینی در زنان باردار و شیرده، عصاره دانه این گیاه در این افراد منع مصرف دارد.

نکته اشاره کرد که تنها اشکال دارویی آهسته رهش سبب ایجاد تحمل بالایی می‌شوند. ساپونین موجود در فرآورده‌های غیرآهسته رهش، منجر به ناراحتی معده می‌شود، خصوصاً هنگامی که عصاره شاهبلوط هندی در دوز درمانی ۳۱۳-۲۵۰ میلی‌گرم (معادل ۱۰۰ mg آسین) دو بار در روز مصرف گردد. فرآورده‌های موضعی آن معمولاً ۲ درصد آسین دارد و روزانه ۳-۴ بار استفاده می‌شود.

■ نکات قابل توجه در درمان (۲)

عصاره شاهبلوط هندی به‌طور وسیعی از راه خوراکی در درمان بیماری‌های عروقی در کشورهای مختلف مصرف می‌شود. عموماً فرآورده‌های این گیاه به‌صورت منفرد تجویز می‌شوند ولی به‌صورت ترکیب با مشتقات صناعی و ترکیبات گیاهی دیگر هم مصرف می‌گردند.

کارایی درمانی فرآورده‌های عروقی از راه خوراکی هنوز بحث‌انگیز است.

تک نگار کمیسیون E در آوریل ۱۹۹۴ فقط دوز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم آسین را که معادل ۳۰۰ میلی‌گرم عصاره به شکل آهسته رهش است توصیه می‌نماید. فرآورده‌هایی که از برگ، تنه و گل‌های شاهبلوط هندی تهیه شد، مدت زیادی استفاده نگردید.

عوارض عصاره شاهبلوط هندی (واکنش‌های پوستی حساسیتی، مشکلات گوارشی) در مقایسه با دیگر داروها خطر کمتری دارد. در ایران از این گیاه ۳ فرآورده با اسامی تجارتي فیتوون (قرص با پوشش نازک از شرکت داروسازی امین)، قرص ونوویتال (از شرکت داروسازی دینه) و کرم ونوگل

منابع

1. Shulz V. Hansel R. Blumenthal M. Tyler VE. Rational phytotherapy. Berlin: Springer; 2004: 177-187.
2. حاجی آخوندی ع. سعیدنیا س. گوهری ار. درمان منطقی با گیاهان. تهران: دانشگاه علوم پزشکی؛ ۱۳۸۴: ۱۵۸-۱۶۸.
3. Longaive D. Omini C. Nicosia S. Berti F. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF2α. Pharmacol Res 1978; 10: 145.
4. Diehm C. trampisch HJ. Lange S. Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse - chestnut seeds extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. Lancet 1996; 347: 292-294.
5. انجمن تولیدکنندگان داروها و فرآورده‌های گیاهان دارویی. دارونامه گیاهی ایران. چاپ دوم، تهران: پژوهان؛ ۱۳۸۸.