

سیمی سی فوگا

دکتر فراز مجاب

گروه فارماکوتکنولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سفید آن از اواسط اردیبهشت تا اوایل شهریور ظاهر می‌شوند. ریزومها بخش دارویی گیاه را تشکیل می‌دهند.

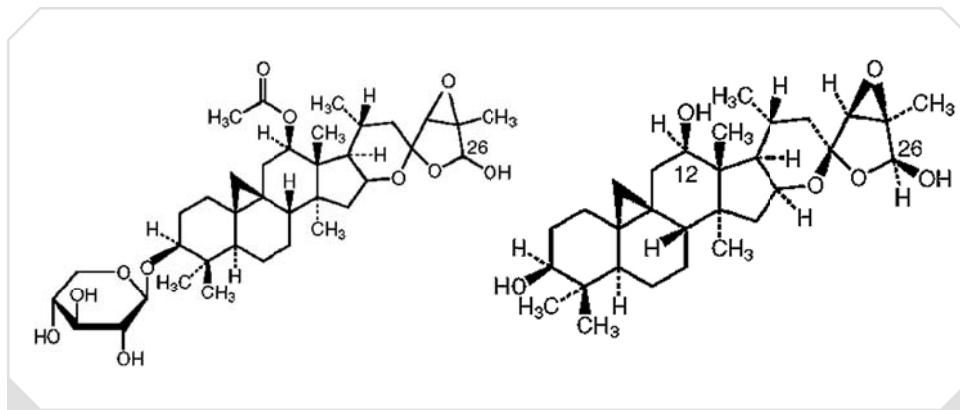
■ ترکیبات شیمیایی

ترکیبات شیمیایی اصلی این گیاه عبارت از گلیکوزیدهای تری‌ترپنی زیر هستند: اکتئین (actein) (شکل ۱)، سیمی سی فوگوزید (cimicifugoside) با آگلیکون سیمژنول (cimegenol) (شکل ۲) و ۲۷ - دئوکسی اکتئین (27-deoxyactein). فلاونوئیدهای فورمونونتین (formononetin) و مشتقات اسید کافئیک (اسید ایزوفرولیک) هم وجود دارند (شکل ۳).

گیاه black cohosh با نام علمی cimicifuga racemosa (از خانواده آللاه رانوکولاسه). در ایران به‌طور طبیعی رویش ندارد ولی فرآورده‌های آن در بازار دارویی ایران یافت می‌شود (نام علمی دیگر این گیاه Actaea racemosa است).

■ توصیف عمومی

سیمی سی فوگا گیاهی است دائمی بومی آمریکای شمالی که روی تپه‌ها و جنگل‌های مرتفع از Main و انتاریو تا ویسکانسین، جنورجیا و میسوری رشد می‌کند. از ریزوم‌های آن ساقه‌هایی به ارتفاع تا ۳ متر به عمل می‌آید. برگچه‌های بیضوی آن به طول ۱۵ تا ۳ و عرض ۱۰ سانتی متر هستند. گل‌های

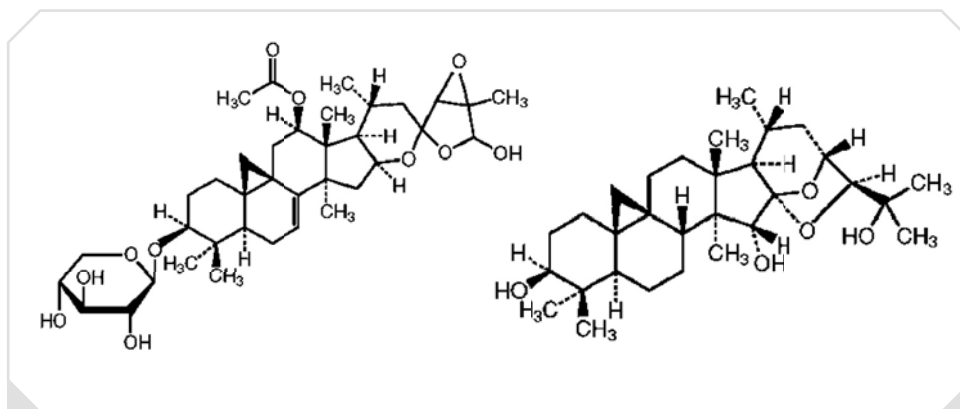


شکل ۱- آکلیکون acteol و گلیکوزید Actein

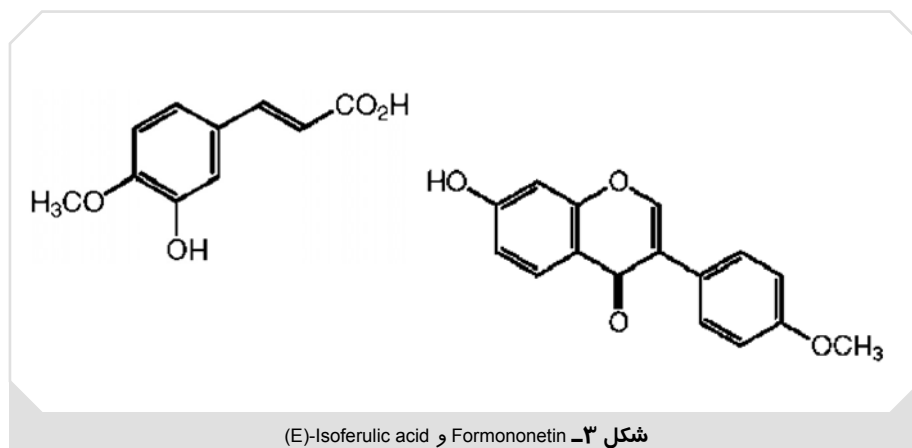
تاریخچه و مصرف محلی

زنانگی، دردهای روماتوئیدی و عضلانی استفاده می‌کردند. مصرف این گیاه در آمریکا از سال ۱۹۵۰ تا ۱۹۹۵ رو به کاهش نهاد و در همین سال‌ها در اروپا به‌عنوان داروی جانشین طبیعی برای هورمون درمانی در یائسگی رواج یافت. این درمان در اروپا براساس برخی مطالعات تجربی و شواهد بالینی بود.

بومیان آمریکایی از این گیاه برای تسکین درد قاعدگی و زایمان و نیز مارگزیدگی استفاده می‌کردند. ریزوم‌های این گیاه در سال‌های ۱۹۳۶ تا ۱۹۵۰ در National formulary و در سال‌های ۱۸۲۰ تا ۱۹۳۶ در USP وجود داشت. پزشکان در اوایل قرن بیستم از این گیاه در اختلال‌های



شکل ۲- آکلیکون Cimigenol و گلیکوزید Cimicifugoside



رابطه نزدیکی با استریول داشته باشد تا با استرادیول، در حالی که استرادیول با خطر سرطان پستان، تخمدان و رحم مربوط می‌شود، استریول در حقیقت با اعمال برخی حفاظت‌ها علیه این سرطان‌ها ارتباط دارد که می‌تواند دلیلی باشد بر این که استریول اثر ضعیف‌تری داشته و زمان حضور و اتصال کوتاه‌تری روی گیرنده‌های سلولی در مقایسه با استرادیول قوی‌تر دارد. تومورهای وابسته به استروژن توسط استریول ضعیف تحریک نمی‌شوند، به طوری که این ترکیب به‌عنوان یک آگونیست نسبی استرادیول عمل می‌کند. به‌طور فیزیولوژیک، اثرات استریول به‌صورت اولیه روی سطح واژن اعمال می‌شود، در حالی که استرادیول به‌صورت اولیه روی سطح رحم اثر می‌نماید. به نظر می‌رسد که این اثر، مخالف اثرات عصاره سیمسی‌سی‌فوگا در مطالعات بالینی باشد که در زنان یائسه روی اپی‌تلیوم واژن اثر داشته است. اثر ابتدایی سیمسی‌سی‌فوگا روی مکانیسم‌های

■ فارماکولوژی

به نظر می‌رسد که اثرات دارویی اولیه این گیاه در توانایی‌اش در دخالت در مکانیسم‌های تنظیمی غدد درون ریز باشد. بیشتر این اثر ممکن است در رابطه با ترکیبات فیتواستروژنی گوناگون گیاه باشد و احتمالاً فورموننتین شاخص‌ترین ترکیب است. با این حال اثر این فیتواستروژن‌ها اساساً کمتر از استروژن‌های درون‌زا می‌باشد. یعنی آن که این مواد می‌توانند بیشتر اثر آنتی‌استروژن داشته باشند تا پیش‌استروژن باشند. اثر استروژنی سیمسی‌سی‌فوگا کاملاً به مواد فیتواستروژنی‌اش برمی‌گردد. مثلاً مشخص شده که ایزوفلاونویید فورموننتین فیتواستروژن اصلی گیاه است. با این حال، اثر آن کمتر از برخی فیتواستروژن‌های دیگر مانند genestein می‌باشد به طوری که تمایل نسبی پیوندش به گیرنده‌های استروژنی تنها ۰/۰۱ قدرت ۱۷- بتا استرادیول است. به علاوه، به نظر می‌آید که اثر سیمسی‌سی‌فوگا

جدول ۱ - سیمی‌سی‌فوگا در درمان یائسگی

علامت	درصد بهبود
گرگرفتگی	۴۳/۳
تعریق	۳۸/۶
سردرد	۳۶/۲
سرگیجه	۳۵/۲
تپش قلب	۳۵/۲
زنگ زدن گوش	۳۸/۱
عصبیت/ بی‌قراری	۴۳/۲
اختلال‌های خواب	۳۰/۷
خلق افسرده	۳۶/۵

اثر ندارد. محققان سپس اجزای این عصاره را براساس توانایی‌شان در کاهش ترشح LH در رت‌های اواریکتومی شده و در رقابت *in vitro* با ۱۷ - بتا - استرادیول برای جایگاه‌های پیوندی گیرنده‌های استروژنی به سه گروه مشخص تقسیم کردند:

- اجزایی که به گیرنده‌های استروژنی متصل نمی‌شوند ولی ترشح LH را متوقف می‌کنند.
- اجزایی که قادر به اتصال به جایگاه‌های گیرنده استروژنی هستند و ترشح LH را مهار می‌کنند.
- اجزایی که قادر به اتصال با گیرنده‌های استروژنی هستند ولی ترشح LH را مهار نمی‌کنند.

پژوهشگران نتیجه می‌گیرند که اثر متوقف‌کنندگی LH ناشی از عصاره گیاه، مشاهده شده در زنان یائسه و رت‌های اواریکتومی شده، به خاطر حداقل سه گروه مختلف ترکیبات با اثر هم‌افزایی (سینرژیستی) است.

به‌طور خلاصه، یکی از اثرات فارماکولوژیک کلیدی این گیاه، مهار ترشح LH از هیپوفیز است. این اثر به‌طور متعادل توسط ترکیباتی که به گیرنده‌های استروژنی باند می‌شوند یا نمی‌شوند انجام می‌گردد. اگر سیمی‌سی‌فوگا به سادگی اثرات استروژنی را تقلید کند، مشخصاً باید ترشح سایر هورمون‌های هیپوفیزی مانند استروژن را هم تغییر دهد ولی این‌طور نیست.

■ کاربردهای بالینی

یک عصاره خاص از سیمی‌سی‌فوگا که حاوی ۱ میلی‌گرم تری‌ترین است (محاسبه شده براساس 27-deoxyactein در هر قرص با نام تجارتي

تنظیمی اندوکراین ظاهراً در نتیجه اثر هم‌افزایی پیچیده اجزای کلیدی آن یعنی تری‌ترین‌ها و مشتقات فلاونی است. شواهد پیشنهاد می‌کنند که این ترکیبات هم روی مرکز هیپوتالاموس و هم مرکز وازوموتور اثر می‌کنند و تولیدکننده فواید بالینی مشخصی در یائسگی هستند. مثلاً یک مطالعه شامل تعیین دقیق اثرات اندوکرینی عصاره سیمی‌سی‌فوگا شامل درمان ۱۱۰ زن با عصاره این گیاه یا دارونما بود. در این مطالعه دوز روزانه تام ۸ میلی‌گرم از 27-deoxyactein داده می‌شد. بعد از دو ماه درمان، LH در گروه سیمی‌سی‌فوگا به میزان ۲۰ درصد در مقایسه با دارونما کاهش یافت. برعکس استروژن‌ها سیمی‌سی‌فوگا روی آزادسازی پرولاکتین و FSH

در یک مطالعه دوسوکور، به ۶۰ بیمار به مدت ۱۲ هفته، عصاره سیممی سی فوگا (دو قرص دو بار در روز که روزانه ۴ میلی گرم از 27-deoxyactein را تأمین می کند)، استروژن های کونژوگه (روزانه ۰/۶۲۵ میلی گرم)، یا دیازپام (روزانه ۲ میلی گرم) تجویز شد. نتایج حاصل از نمایه های استاندارد علائم یائسگی نشان داد که عصاره سیممی سی فوگا فواید واضحی نسبت به دو داروی دیگر دارد. اثر سیممی سی فوگا روی تسکین خلق و خوی افسرده و اضطراب مربوط به یائسگی، همان طور که در جدول (۲) نشان داده شده، بر دیازپام یا استروژن های کونژوگه دیگر ترجیح داشت.

یکی از مرسوم ترین ارزیابی های یائسگی در مطالعات بالینی نمایه یائسگی کوپرمان (Kupperman Menopause Index) است. این ارزیابی کمی علائم یائسگی با درجه بندی شدت قابل دستیابی است: شدید=۳، متوسطه=۲، خفیف=۱، بدون علامت=۰.

علائم مورد ارزیابی عبارتند از: گرگرفتگی

جدول ۲ - اثر نمایه یائسگی کوپرمان (Kupperman Menopause Index) در مقایسه با استروژن های کونژوگه و دیازپام

گروه درمان	شروع	بعد از ۱۲ هفته
سیممی سی فوگا	۳۵	۱۴
استروژن های کونژوگه	۳۵	۱۶
دیازپام	۳۵	۲۰

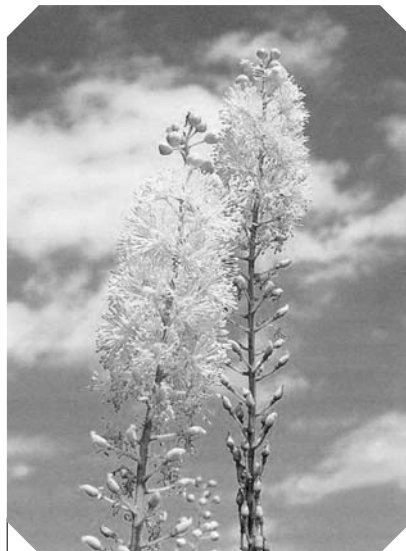
به عنوان جایگزین طبیعی هورمون درمانی در یائسگی مکرراً مطالعه شده است. در سال ۱۹۹۶ تقریباً ۱۰ میلیون دوز ماهانه از این عصاره در آلمان، آمریکا و استرالیا فروخته شد. مطالعات بالینی نشان داده که این عصاره سیممی سی فوگا نه تنها گرگرفتگی بلکه افسردگی و آتروفی واژینال را هم تسکین می دهد.

در حالی که شواهدی وجود دارد که سیممی سی فوگا ممکن است در سایر مشکلات زنانگی مانند، آمنوره (اولیه و ثانویه)، دیسمنوره، پلی منوره، فیبروئید رحمی، و بیماری فیبرو کیستیک پستان، مفید باشد در حال حاضر کاربرد بالینی آن یائسگی است.

■ یائسگی

در یک مطالعه بزرگ باز شامل ۱۳۱ پزشک و ۶۲۹ بیمار زن، عصاره سیممی سی فوگا (دو قرص دو بار در روز که روزانه ۴ میلی گرم از 27-deoxyactein را تأمین می کند) بهبود واضحی در علائم یائسگی در بیش از ۸۰ درصد بیماران در عرض ۸-۶ هفته ایجاد کرد. همان طور که در جدول (۱) نشان داده شده، هر دو علامت فیزیکی و روانی بهبود یافتند.

بیشتر بیماران فواید قابل ملاحظه ای را در عرض ۴ هفته بعد از شروع درمان با سیممی سی فوگا گزارش کردند. بعد از ۶ تا ۸ هفته، مشکلات درصد بالایی از بیماران کاملاً حل شد. سیممی سی فوگا بسیار خوب تحمل شد به طوری که قطع مصرف وجود نداشت و تنها ۷ درصد بیماران مشکلات گوارشی خفیف و گذرای را گزارش کردند.



شکل ۴ - تصویر گیاه Cimicifuga racemosa

وسيله اسمير واژن تأييد شد.

در يك مطالعه روي ۶۰ زن زير ۴۰ سال كه هيستركتومي داشته و حداقل يك تخمدانشان برداشته شده بود، اين زن‌ها عصاره سيمي سي فوگا (دو قرص دو بار در روز كه روزانه ۴ ميلي گرم از 27-deoxyactein تأمين مي‌شود)، استريول (روزانه ۱ ميلي گرم)، استروژن كوتزوكه (۱/۲۵ ميلي گرم) يا تركيب استروژن - پروژستين (يك قرص در روز) دريافت كردند، گرچه هورمون درماني‌ها، نتايج بهتري در نمايه اصلاح شده يائسگي كوپرمان توليد كرد سيمي سي فوگا باز هم اثرات معني داري در تسكين علايم يائسگي ناشي از جراحي نشان داد. اين نتايج نشان مي‌دهد كه سيمي سي فوگا مي‌تواند جانشين مناسبی برای استروژن‌ها در زنان دارای

خلق و خوي افسرده، تعريق، احساس سرگيجه اختلال‌هاي خواب، کاهش تمرکز، سردرد، درد مفاصل، عصبيت/ بي‌قراري، تپش قلب.

نتايج نمايه يائسگي كوپرمان از اين مطالعه باليني به وضوح نشان مي‌دهد كه عصاره سيمي سي فوگا بر استروژن‌هاي كوتزوكه و ديازپام ارجح است به‌خصوص وقتي كه بي‌خطري و اثرات جانبي در نظر گرفته شود.

در يك مطالعه دوسوكور ديگر، ۸۰ بيمار براي ۱۲ هفته عصاره سيمي سي فوگا (دو قرص دو بار در روز تأمين كننده روزانه ۴ ميلي گرم از 27-deoxyactein) استروژن‌هاي كوتزوكه (روزانه ۰/۶۲۵ ميلي گرم) يا دارونما دريافت كردند. از نظر نمايه يائسگي كوپرمان، آزمون اضطراب هاميلتون (Hamilton anxiety test) و اثر روي سطح واژن سيمي سي فوگا نتايج بهتري از استروژن‌ها يا دارونما توليد كرد. در گروه سيمي سي فوگا تعداد گرگرفتگي‌ها در هر روز از متوسط ۵ به كمتر از ۱ کاهش يافت در مقايسه، در گروه استروژن‌هاي كوتزوكه از ۵ تنها به ۳/۵ رسيد. حتى اثر سيمي سي فوگا روي سطح واژينال مؤثرتر بود، در حالي كه هر دو گروه استروژن‌هاي كوتزوكه و دارونما، اثرات اندكي ايجاد كردند، افزايش شديد تعداد سلول‌هاي سطحي در گروه سيمي سي فوگا قابل توجه بود.

در يك مطالعه دوسوكور با ۱۱۰ زن، عصاره سيمي سي فوگا (دو قرص دو بار در روز كه روزانه ۴ ميلي گرم از 27-deoxyactein را تأمين مي‌كند) بهبود معني دار علايم يائسگي را نشان داد. علاوه بر ايجاد بهبودي در گرگرفتگي، سيمي سي فوگا باز هم نتايج مؤثر روي سطح واژن نشان داد كه به

هیستریکتومی جزیی (و احتمالاً حتی کامل) باشد.

■ اثر بر باز جذب استخوانی

یکی از معمولی‌ترین اثرات استروژن‌ها نقش آن‌ها در نگهداری سلامت استخوان‌ها و پیشگیری از استئوپوروز است. در حالی که شواهد اپیدمیولوژیک و تجربی وجود دارد که فیتواستروژن‌ها از استئوپوروز پیشگیری کرده و باز جذب استخوانی را کاهش می‌دهند، مطالعات طولانی‌مدت رایجی که نشان دهد سیمی‌سی‌فوگا می‌تواند استئوپوروز را مانع شود یا بهبود بخشد وجود ندارد. با این حال، بر اساس مکانیسم عمل سیمی‌سی‌فوگا و تجربیات بالینی بلندمدت، برخی متخصصان معتقد هستند که اثر مثبت روی باز جذب وجود دارد. در بیماران با خطر بالای استئوپوروز یا آن‌ها که ثابت شده که دانسیته استخوانی کم دارند، پزشکان باید درمان با سیمی‌سی‌فوگا را با استفاده از نشان‌گرهای مناسب باز جذب استخوانی پایش کنند.

■ مقدار مصرف

دوز سیمی‌سی‌فوگا بر اساس مقدار 27-deoxyactein آن است که به‌عنوان یک شاخص مهم بیوشیمیایی برای نشان دادن اثر درمانی عمل می‌کند. دوز عصاره سیمی‌سی‌فوگا مصرفی در اکثر مطالعات بالینی، ۲ میلی‌گرم 27-deoxyactein دو بار در روز است.

کمپسیون E آلمان توصیه می‌کند که درمان با سیمی‌سی‌فوگا به ۶ ماه محدود شود (که توصیه استاندارد درمان جایگزینی هورمونی هم هست) با این حال، این توصیه قبل از جزییات مطالعات

سم‌شناسی که در ادامه می‌آید، بوده است. براساس داده‌های رایج، سیمی‌سی‌فوگا برای مصرف مداوم طولانی مناسب است.

■ مصرف در بارداری و شیردهی

گیاه Black cohosh در بارداری منع مصرف دارد. دوزهای بالای آن ممکن است موجب تولد نوزاد نارس شود.

■ تداخلات

گیاه Black cohosh در خرگوش اثر داروهای ضدپرفشاری خون را تقویت می‌کند ولی در انسان و در سگ این اثر را ندارد.

■ عوارض

عصاره استاندارد شده‌ای از سیمی‌سی‌فوگا که تأمین‌کننده ۱ میلی‌گرم از 27-deoxyactein تقریباً در هر ۴۰ میلی‌گرم عصاره در هر قرص است (با نام تجاری Remifemin)، از سال ۱۹۵۶ در آلمان مصرف می‌شده و دارای یک گزارش بی‌خطری مشخص است. از این فرآورده تاکنون هیچ عارضه خطرناکی گزارش نشده است. BGA (معادل آلمانی FDA در آمریکا) هیچ منع مصرف یا احتیاط مصرفی را برای سیمی‌سی‌فوگا ذکر نمی‌کند. بنابراین، سیمی‌سی‌فوگا یک جانشین طبیعی مناسب برای هورمون درمانی جایگزین در یائسگی خصوصاً زمانی که هورمون درمانی جایگزین منع مصرف دارد، مثلاً زنان با سابقه سرطان، خونریزی رحمی بدون دلیل، بیماری‌های مثانه و کبد، پانکراتیت، اندومتریوز، فیبروئیدهای

۹۰ برابر دوز درمانی بوده است. یک مطالعه ۶ ماهه سم‌شناسی در رت با زمان درمان محدود در انسان قابل مقایسه می‌باشد.

رحمی یا بیماری فیبروکیستیک پستان است. از آنجایی که عصاره سیمی‌سی‌فوگا اثرات استروژنی خفیفی نشان می‌دهد، پژوهشگران درصدد برآمدند اثر Remifemin روی رده سلولی تومور پستان را تعیین کنند. رشد این رده سلولی *in vitro* به حضور استروژن‌ها بستگی دارد. نتایج حاصل از این تجربیات هیچ اثر تحریکی نشان نمی‌دهد ولی ترجیحاً اثر مهاری بروز می‌کند. به علاوه ترکیب Remifemin با تاموکسی فن نشان داده که اثر مهاری تاموکسی فن را تقویت می‌نماید. جزییات مطالعات سم‌شناسی روی Remifemin هم انجام شده و هیچ عارضه تراژورن، موتاژن یا کارسینوژن نشان داده نشده است. در یک مطالعه سم‌شناسی مزمن ۶ ماهه در رت، دوز بی‌اثر ۱۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن یا تقریباً

منابع

1. Murray MT, Pizzorno JE. *Cimicifuga racemosa* (black cohosh). 2nd ed. Churchill Livingstone: Edinburgh; 1999: 657-661.
2. The Review of Natural Products. 5th ed. Wolters kluwer Health: Missouri; 2008: 174-177.
3. Schulz V, Hansel R, Blumental M, Tyler VE. *Rational phytotherapy*, Springer: Berlin; 2010: 323-325.
4. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. 2nd ed. Pharmaceutical press: London; 2002: 141-146.

