

UPORABA NAVADNE KONOPLJIKE PRI BOLEZNIH ŽENSKEGA REPRODUKTIVNEGA SISTEMA

USE OF VITEX AGNUS- CASTUS IN WOMEN'S REPRODUCTIVE SYSTEM DISORDERS

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Mateja Lobe Prebil, dr. vet. med.

Fitosan d. o. o., Obala 114, 6320 Portorož

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matejaprebil@gmail.com

1 BOLEZNI ŽENSKEGA REPRODUKTIVNEGA SISTEMA

Bolezni ženskega reproduktivnega sistema so eden velikih izzivov sodobne medicine (1). Predmenstrualni sindrom prizadene do 40 % žensk. Prenehanje menstrualne krvavitve je ena najpogostejših ginekoloških motenj med ženskami v reproduktivni dobi (2). Oligomenoreja in njeni različni vzroki, zlasti sindrom policističnih jajčnikov, lahko vodijo k različnim komplikacijam in prizadenejo različne ravni zdravja žensk. Konvencionalna zdravljenja, kot je

POVZETEK

Bolezni ženskega reproduktivnega sistema so eden velikih izzivov sodobne medicine, ki prizadenejo različne ravni zdravja žensk. Za te bolezni so med zdravili rastlinskega izvora na prvem mestu zdravila iz navadne konopljike. Najpomembnejši mehanizem delovanja navadne konopljike je verjetno znižanje ravni serumskega prolaktina. Članek nudi pregled raziskav, ki dokazujejo učinkovitost navadne konopljike pri številnih motnjah ženskega reproduktivnega sistema: predmenstrualni sindrom, ciklična mastalgija, predmenstrualna disforična motnja, sindrom policističnih jajčnikov, neplodnost in menopavza. Navadna konopljika je varna rastlina z zelo dobrim razmerjem med tveganjem in koristjo.

KLJUČNE BESEDE:

Navadna konopljika, učinkovitost, varnost

ABSTRACT

Women's reproductive system disorders are one of the challenges of modern medicine, which affect different health aspects of women. For these conditions *Vitex agnus-castus* represents the first choice among medicinal herbs. The most important mechanism of action of *Vitex agnus-castus* is probably the lowering of serum prolactin level. The article offers a review on the efficacy of *Vitex agnus-castus* in the treatment of many women's reproductive disorders: premenstrual disorder, premenstrual disforic disorder, polycystic ovary syndrome, infertility, menopause. *Vitex agnus-castus* is considered as a safe medicinal plant with a very good risk to benefit ratio.

KEY WORDS:

efficiency, safety, *Vitex agnus castus*

uporaba hormonov in antidepresivov, za marsikatero žensko niso sprejemljiv način pomoči. V splošnem se h komplementarni medicini v zahodni kulturi najbolj zatekajo ženske ravno zaradi bolezni reproduktivnega sistema (2).

Med zdravili rastlinskega izvora za bolezni reproduktivnega sistema so na prvem mestu zdravila iz plodov navadne konopljike (2). Vir navaja njeno uporabo že pred več kot 2500 leti v starem Egiptu, Grčiji, Iranu in Rimu za različne ginekološke težave (3).



2 OPIS NAVADNE KONOPLJIKE

Navadna konopljika (*Vitex agnus-castus*) je do 6 m visok grm ali drevo z majhnimi modrimi, rožnatimi ali belimi cvetovi. Okrogli rjavi plodovi premera 3 do 5 mm imajo aromatičen vonj in oster okus, ki spominja na poper. Menihi so jo včasih uporabljali za obvarovanje pred grešnimi mislimi, zato se je zanjo ohranilo ljudsko ime meniški poper. Navadna konopljika je razširjena po vsem Sredozemlju vse do zahodne Azije. V Sloveniji raste ob morski obali, ob bregovih potokov in v grmovnatih živih mejah na Primorskem (4).

3 UČINKOVINE, MEHANIZEM DELOVANJA IN ODMEREK

Rastlinska droga je plod navadne konopljike. Glavne identificirane učinkovine so diterpenoidi (viteksilakton), eterično olje (glavne komponente 1,8-cineol, limonen, α - in β -pinen), flavonoidi (kasticin, viteksin) in iridoidni glikozidi (agnuzid, avkubin). Vseh učinkovin še ne poznamo, najverjetneje ima pomembno vlogo pri delovanju sinergizem spojin (4).



Slika 1: Navadna konopljika.
Figure 1: *Vitex agnus-castus*.

Navadna konopljika ima več dokazanih mehanizmov delovanja. Hiperprolaktinemija lahko vodi do mnogih ginekoloških simptomov (2, 5, 6). Izločanje prolaktina iz hipofize zavira dopamin in ko je dopaminska inhibicija nezadostna, se raven prolaktina zviša. Na povečano izločanje prolaktina vplivajo tudi estrogen, tirotropni in gonadotropni hormon. Ugotovili so, da navadna konopljika zniža raven serumskega prolaktina (4). Drugi mehanizem delovanja je povezan z estrogenskimi učinki, in sicer se spojine iz navadne konopljike vežejo na estrogenske receptorje β , kar ima ugodne učinke pri predmenstrualnem sindromu (4). Tretji možni način delovanja navadne konopljike je na ravni opiatnega sistema. Izvleček navadne konopljike vsebuje spojine, ki se vežejo na opiatne receptorje μ kot agonisti. Tako nadomestijo β -endorfin in posledično povečajo koncentracijo estrogena (4). V literaturi navajajo tudi možnost drugih mehanizmov delovanja, npr. zvišanje ravni progesterona in zmanjšanje cAMP (3).

Dnevni odmerek zdravil iz navadne konopljike ustreza 20 mg suhega ekstrakta plodu (7).

4 UPORABA

Navadno konopljiko uporabljamo pri naslednjih motnjah ženskega reproduktivnega sistema: predmenstrualni sindrom (PMS), ciklična mastalgija, predmenstrualna disforična motnja (PMDD), nezmožnosti zanositve, komplikacije v povezavi z menopavzo, prevelika količina mleka pri doječih ženskah (2), spolna disfunkcija (8), nenormalne krvavitve iz maternice, hiperprolaktinemija, motnje lutealne faze, premočna menstruacija, maternični fibroidi, sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) in migrena (9).

4.1 SIMPTOMI PRED MENSTRUACIJO

Navadno konopljiko najpogosteje uporabljamo za zdravljenje predmenstrualnega sindroma in predmenstrualne disforične motnje (2, 9, 10). V preglednem članku iz leta 2013 se je osem od dvanajstih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav s področja zdravja žensk osredotočalo na različne predmenstrualne simptome (tudi hude): bolečine v hrbtu, menstrualne bolečine, polnost dojk, spremembe razpoloženja, jeza, glavobol, astenija, razdražljivost, sprememba apetita in motnje spanja. Dve raziskavi sta obravnavali predmenstrualno disforično motnjo. Glede

predmenstrualnega sindroma so pri sedmih od osmih raziskav ugotovili boljšo učinkovitost navadne konopljike v primerjavi s placebom, piridoksinom in magnezijevim oksidom. Prospektivna študija na 41 ženskah s predmenstrualno disforično motnjo je ugotovila učinkovitost tako zaviralca ponovnega privzema serotonina fluoksetina kot navadne konopljike (2). Podobna učinkovitost navadne konopljike pri 40 ženskah s ciklično mastalgijo se je pokazala tudi v primerjavi z bromokriptinom, vendar z boljšo toleranco navadne konopljike (11). Dober učinek navadne konopljike so prepoznali tudi v primeru migrene v povezavi s predmenstrualnim sindromom na 107 ženskah (12). Povečano krvavenje je najpogostejša posledica odstranitve znotrajmaterničnega vložka. Ob proučevanju navadne konopljike v primerjavi z mefenaminsko kislino so pri sproženi krvavitvi zaradi znotrajmaterničnega vložka v dvojno slepi, randomizirani, kontrolirani klinični raziskavi na 84 ženskah pri obeh skupinah opazili značilno zmanjšanje krvavenja (13).

4.2 SINDROM POLICISTIČNIH JAJČNIKOV

Pogosti posledici sindroma policističnih jajčnikov sta anovulacija in nezmožnost zanositve (14), pogost simptom te bolezni pa je oligomenoreja ali amenoreja (15). V zvezi s simptomi menstrualnega cikla, kot so polimenoreja, oligomenoreja in amenoreja, so ugotovili učinkovitost trimesečnega jemanja navadne konopljike na 211 ženskah (16). V sistematskem pregledu raziskav do leta 2017 so zbrali literaturo na temo uporabe zdravilnih rastlin v primerih oligomenoreje in amenoreje in kot presek tradicionalne perzijske in klasične medicine potrdili kot učinkovite le pet rastlin, med njimi navadno konopljiko (1).

Ključno vlogo pri patogenezi sindroma policističnih jajčnikov pri nekaterih posameznicah igra centralna deficienca dopaminergične aktivnosti, ki se med drugim izraža z zvišano ravnjo prolaktina (6). V primeru latentne hiperprolaktinemije je randomizirana kontrolirana klinična raziskava dokazala značilno razliko pri uporabi navadne konopljike na zmanjšanje prolaktina v primerjavi s placebom. Povprečno število dni lutealne faze se je povečalo, prav tako se je povečala sinteza progesterona (17). Druga raziskava je dokazala enako učinkovitost navadne konopljike na zmanjšanje ravni prolaktina kot bromokriptin (11).

Raziskava, katere cilj je bilo opredeliti učinke majhnih odmerkov peroralnih kontraceptivov in navadne konopljike pri pacientkah s sindromom policističnih jajčnikov, je zaključila, da navadno konopljiko lahko uporabljamo namesto majhnih odmerkov kontraceptivov (18).

V naslednjih dveh ločenih raziskavah na podganah s sindromom policističnih jajčnikov so ugotovili, da navadna konopljika značilno izboljša raven testosterona (ga zmanjša) in progesterona (ga zviša) (19), ter dokazali pozitiven vpliv navadne konopljike na histološko morfologijo jajčnikov (20).

4.3 IZBOLJŠANJE PLODNOSTI

Vpliv navadne konopljike na izboljšanje plodnosti so proučevali v trimesečni dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi. Izmed 93 žensk, ki niso bile sposobne zanositi 6 do 36 mesecev, je 53 preiskovank v zdravljeni skupini doživelo značilno izboljšanje parametrov plodnosti v primerjavi s placebo skupino (40 preiskovank). Raven progesterona je bila značilno povišana pri zdravljenih preiskovankah, število dni s povišano bazalno temperaturo lutealne faze se je povečalo, število dni menstrualnega cikla pa se je uredilo. 26 % žensk je zanosilo po treh mesecih v primerjavi z 10 % žensk v placebo skupini (21).

Raziskava iz 2011 je proučevala blato desetih opic, ki so uživale liste in plodove navadne konopljike, in nato analizirala vsebnost presnovkov progesterona in estrogena. Kot pokazatelj statusa energije so vrednotili fizično kondicijo. Rezultati so pokazali povišano raven presnovkov progesterona v blatu, v času visoke ravni progesterona so imele samice daljši cikel in daljše obdobje folikularne faze. Obdobje visoke ravni progesterona je bilo povezano z znatno višjo zmožnostjo zanositve (22).

Tudi v raziskavi na 61 ženskah s prezgodnjim staranjem jajčnikov so v namene izboljšanja zanositve označili navadno konopljiko kot varno in učinkovito zdravilno rastlino (23).

Na osnovi trimesečne randomizirane, s placebom kontrolirane, dvojno slepe klinične raziskave na 96 bolnicah, ki niso mogle zanositi, so ugotovili, da zdravljenje z navadno konopljiko značilno odpravi vzroke sterilnosti kot posledico sekundarne amenoreje ali lutealne insuficience (4).

4.4 MENOPAVZA

Naslednji objavljen članek temelji na dveh raziskavah, opravljenih v letih 2000 in 2002. Proučevali so vpliv eteričnega olja navadne konopljike na simptome menopavze. V prvi raziskavi se je pet simptomov menopavze (urogenitalni in vazomotorni simptomi, motnje razpoloženja, krvavitve, spanec) po aplikaciji eteričnega olja (peroralno, transdermalno ali z inhalacijo) izboljšalo. Do vzpostavitve rednega menstrualnega cikla je prišlo pri številnih ženskah po tem, ko je le-ta izostal za 3 do 10 mesecev. V drugi raziskavi so

pri 33 % pred- in pomenopavzalnih žensk ugotovili znatno izboljšanje, 36 % žensk pa je poročalo o blagem do zmerem izboljšanju hudih simptomov. Najbolj značilna izboljšanja so bila pri čustvenih simptomih, nočnih potenjih, vročinskih navalih in uravnavanju nerednih menstrualnih ciklov (24).

5 OPOZORILA IN VARNOST

Uporabo navadne konopljike in njenih pripravkov odsvetujemo v času nosečnosti in dojenja (uporaba v teh stanjih niti ni smiselna) (4). Pri ljudeh niso ugotovili nobenih pomembnejših interakcij z drugimi zdravili. Na podlagi ugotovljenih mehanizmov delovanja navadne konopljike pa svetujemo previdnost pri hkratni uporabi dopaminskih agonistov in nadomestne hormonske terapije (25).

Neželeni učinki vključujejo slabost, glavobol, želodčno-črevesne motnje, akne, pruritus in eritematozni izpuščaji, vendar so navadno blagi, povratni in nepogosti (2, 3). Razmerje med koristjo in tveganjem uporabe zdravil z navadno konopljiko ocenjujejo kot zelo dobro (26). Dokazi potrjujejo, da je navadna konopljika varna zdravilna rastlina (27).

6 ČAS UPORABE

V pregledanih raziskavah so ženske najpogosteje prejemale pripravke navadne konopljike tri zaporedne menstrualne cikle ali tri mesece (2), v nekaj primerih pa tudi nekaj dni pred nastopom menstruacije več mesecev zaporedoma (28).

7 SKLEP

Navadno konopljiko za zdravstvene namene uporabljamo že več kot dve tisočletji. V sodobni fitoterapiji je prva izbira med zdravili rastlinskega izvora za lajšanje težav pri boleznih ženskega reproduktivnega sistema. Slednje so v svetu

v velikem vzponu. Ker zdravila, ki jih alopatska medicina najpogosteje predpisuje v teh stanjih, za marsikatero žensko niso najoptimalnejša rešitev, ženske pogosto uporabljajo pripravke iz zdravilnih rastlin. Iz tega razloga bi lahko strokovnim delavcem pri njihovem vsakdanjem delu koristilo, če bi bolje poznali učinke navadne konopljike. O tej rastlini je za omenjena stanja opravljenih največ raziskav. Ta članek želi prikazati številne, do sedaj zbrane dokaze o uporabi navadne konopljike pri boleznih ženskega reproduktivnega sistema. Oktobra 2018 so objavili njeno monografijo tudi pri Evropski agenciji za zdravila (EMA). Kljub učinkovitosti in varnosti uporabe navadne konopljike bodo rezultati njene uporabe zagotovo boljši, če bo pristop k zdravljenju celosten – psihofizičen. Zdrav način življenja v vsakem pogledu lahko veliko pripomore h končnemu uspehu zdravljenja.

8 LITERATURA

1. Moini Jazani A, Hamdi K, Tansaz M et al. Herbal medicine for oligomenorrhea and amenorrhea: A systematic review of ancient and conventional medicine. *Biomed Res Int.* 2018;18:3052768.
2. Van Die MB, Burger HG, Teede HJ et al. *Vitex agnus-castus* for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med.* 2013;562-75.
3. Niroumand MC, Heydarpour F, Farzaei MH. Pharmacological and therapeutic effects of *Vitex agnus-castus* L.: A review. *Plant Review* 2018;12(23):103-14.
4. Kreft S, Kočevič Glavač N, Stojilkovski K et al. Sodobna fitoterapija. Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin. Slovensko farmacevtsko društvo 2013:378-383.
5. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med.* 2002;20(4): 365-74.
6. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1984;41(5):719-25.
7. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/941132D34B31E0D5C125826F00003F95?opendocument>.
8. Khalilzadeh E, Saiah GV, Hasannejad H et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna J Phytomed* 2015;5(3):218-30.
9. Rafieian-Kopaei M, Movahedi M, Systematic review of premenstrual, postmenstrual and infertility disorders of *Vitex Agnus Castus*, *Electron Physician* 2017;9(1): 3685-9.
10. Maleki-Saghooni N, Karimi FZ, Behboodi Moghadam Z et al. The effectiveness and safety of Iranian herbal medicines for treatment of premenstrual syndrome: A systematic review. *Avicenna J Phytomed.* 2018;8(2):96-113.
11. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T et al. *Fructus agni casti* and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(3):292-3.
12. Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G et al. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual

- syndrome: An open-label clinical observation. *Acta Neurol Belg.* 2013;113:25-9.
13. Yavarikia P, Shahnazi M, Hadavand Mirzaie S et al. Comparing the effect of mefenamic acid and Vitex agnus on intrauterine device induced bleeding. *J Caring Sci.* 2013;2:245-54.
 14. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370(9588):685-97.
 15. Arentz S, Abbott JA, Smith CA et al. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC Complement Altern Med.* 2014;18(14):511.
 16. Etbogen R, Litschgi M, Gasser U et al. Vitex agnus-castus extract (Ze 440) improves symptoms in women with menstrual cycle irregularities. *Planta Med.* 2014;80:SL1.
 17. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung.* 1993;43(7):752-6.
 18. Shahnazi M, Khalili AF, Hamdi K et al. The effects of combined low-dose oral contraceptives and Vitex Agnus on the improvement of clinical and paraclinical parameters of polycystic ovarian syndrome: A triple-blind, randomized, controlled clinical trial, *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2016;18(12);e37510.
 19. Jelodar GHA, Askari K. Effect of Vitex-agnus castus fruits hydroalcoholic extract on sex hormones in rat with induced polycystic ovary syndrome (PCOS). *Physiol Pharmacol.* 2012,16(1):62-9.
 20. Jelodar GHA, Karami E. Effect of hydroalcoholic extract of vitex agnus-castus fruit on ovarian histology in rat with induced polycystic ovary syndrome (PCOS). *JBUMS* 2013,15(3):96-102.
 21. Westphal LM, Polan ML, Trant AS. Double-blind, placebo-controlled study of Fertility Blend: A nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:205-8.
 22. Lu A, Beehner JC, Czekala NM et al. Phytochemicals and reproductive function in wild female Phayre's leaf monkeys (*Trachypithecus phayrei crepusculus*). *Horm Behav.* 2011;59:28-33.
 23. Hossein-Rashidi B, Nematı M. Effects of Vitex agnus-castus extract on the secretory function of pituitary-gonadal axis and pregnancy rate in patients with premature ovarian aging (POA). *J Her Med.* 2017;10.
 24. Chopin LB. Vitex agnus castus essential oil and menopausal balance: A research update. *Complement Ther Nurs Midwifery.* 2003;9:157-60.
 25. Monograph. *Vitex agnus-castus.* *Alt Med Rev.* 2009;14(1):67-70.
 26. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000; 9(3):315-20.
 27. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH et al. Vitex agnus castus: a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2005;28(4):319-32.
 28. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic Effect of Vitex Agnus Castus in patients with premenstrual syndrome *Acta Med Iran.* 2012;50:101-6.

