Rola wybranych suplementów i ziół w terapii hiperprolaktynemii – przegląd piśmiennictwa

Justyna Wolska¹, Alicja Wolska¹, Edward Kowalczyk², Anna Wiktorowska-Owczarek², Agnieszka Wolska²

¹Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Zgierzu, Polska;

²Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Anna Wiktorowska-Owczarek, Zakład Farmakologii i Toksykologii, Międzywydziałowa Katedra Farmakologii Ogólnej, Klinicznej i Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, Polska, e-mail: anna.wiktorowska-owczarek@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Praca powstała w ramach działalności statutowej Zakładu Farmakologii i Toksykologii UM w Łodzi (503/5-108-03/503-51-002).

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.07.07

Zaakceptowano: 2021.09.09

Opublikowano on-line: 2021.09.16

DOI

10.32383/farmpol/142111

ORCID

Anna Wiktorowska-Owczarek

(ORCID iD: 0000-0003-3452-5748)

Justyna Wolska (ORCID iD: 0000-0003-0773-6240)

Alicja Wolska (ORCID iD: 0000-0002-2094-1612)

Edward Kowalczyk (ORCID iD: 0000-0002-2250-6040)

Agnieszka Wolska (ORCID iD: 0000-0002-9600-3024)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

The role of selected supplements and herbs in hyperprolactinemia therapy – a literature review

Hyperprolactinemia is a condition characterized by elevated prolactin levels in the blood. It is a prevalent endocrine disorder, typically observed among women and less often among men. The elevated level of prolactin may be caused by various physiological (including pregnancy, chronic stress, physical activity) and pathological conditions, among which the most commonly observed is a hormone-secreting (functional) pituitary adenoma – prolactinoma. The wide variety of symptoms associated with hyperprolactinemia is usually more pronounced in women, due to the significant impact of prolactin on the menstrual cycle. The secretion of prolactin, as in the case of other pituitary hormones, is strictly controlled by hypothalamic hormones and other specific hormones from the peripheral glands. The major hypothalamic factor responsible for the inhibition of both the synthesis and secretion of prolactin is dopamine. Based on the mechanism of action of this hormone, the treatment of hyperprolactinemia routinely begins with dopaminergic drugs. The main medications included in the group of dopamine agonists are bromocriptine, quinagolide, and cabergoline. In some cases of hyperprolactinemia, surgery may be necessary, usually as a form of therapy reserved for refractory and medication-intolerant patients. In addition to the treatment options mentioned above, the available literature indicates the beneficial effect of supplementation of certain vitamins and minerals as well as selected herbs on the normalization of prolactin levels. The beneficial effects are attributed, among others, to the preparations containing the extract of *Vitex agnus-castus* L. (chaste tree; chasteberry), *Hordei fructus germinatus* (so-called Mai-Ya, kind of herb germinating from barley), *Mucuna pruriens* (velvet bean) extract, vitamin B₆ or zinc. This review aims to summarize the knowledge on the subject of the non-pharmacological treatment of hyperprolactinemia and to discuss the application of selected substances from the group of herbs, vitamins, and microelements.

Keywords: hyperprolactinemia, *Vitex agnus-castus* L., *Hordei fructus germinatus*, *Mucuna pruriens*, vitamin B₆, zinc.

© Farm Pol, 2021, 77(7): 435–441

Wstęp

Prolaktyna (PRL) jest hormonem polipeptydowym, produkowanym w przednim płacie przysadki mózgowej. Historia jej odkrycia sięga czasów ubiegłego wieku: w latach 30. XX w. jej obecność u zwierząt opisał Oscar Riddle [1], a około 1970 r. Henry Friesen potwierdził występowanie tego hormonu u ludzi [2]. Prolaktyna kodowana jest przez pojedynczy gen zlokalizowany na chromosomie 6. Pod względem chemicznym jest białkiem zbudowanym ze 199 aminokwasów, o łącznej masie cząsteczkowej 23,4 kDa. Swoją nazwę hormon ten zawdzięcza pierwszemu opisanemu działaniu – pobudzeniu laktacji [1], jednak w chwili obecnej udokumentowano już ponad 300 różnych aktywności biologicznych prolaktyny [3] istotnych zarówno w procesie rozmnażania, jak

również w utrzymywaniu homeostazy organizmu [4]. Za produkcję prolaktyny odpowiadają głównie komórki laktotropowe przedniego płata przysadki mózgowej [5]. Dodatkowo, może być ona wydzielana również przez błonę śluzową macicy, a także przez niektóre nowotwory [6].

Wydzielanie prolaktyny, podobnie jak pozostałych hormonów przysadkowych, pozostaje pod kontrolą hormonów podwzgórza oraz niektórych hormonów gruczołów obwodowych [7]. Głównym czynnikiem podwzgórzowym hamującym zarówno syntezę, jak i uwalnianie prolaktyny jest dopamina. Do czynników pobudzających wydzielanie PRL należą między innymi: tyreoliberyna (ang. *thyrotropin-releasing hormone*, TRH), wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal polipeptide*, VIP), oksytocyna, galanina czy substancja P [4]. Prolaktyna występuje w trzech podstawowych izoformach. W warunkach fizjologicznych jej najbardziej biologicznie aktywna, monomeryczna izoforma (tzw. *free PRL*) stanowi do 95% całej puli cząsteczek prolaktyny obecnych w krwiobiegu. Drugą pod względem wielkości cząsteczki izoformą prolaktyny jest postać o masie 50–60 kDa (tzw. *big-PRL*), stanowiąca około 8% wszystkich cząsteczek tego hormonu. Trzecią, zarazem największą izoformą jest tzw. *big-big-PRL* o masie 150–204 kDa. Stanowi ona około 1% wszystkich cząsteczek PRL obecnych we krwi krążącej [5, 8]. Polimorficzne formy *big-big-PRL* mogą tworzyć kompleks immunologiczny prolaktyna-immunoglobulina klasy G (rzadziej A lub M). Kompleks taki nazywamy makroprolaktyną. Ze względu na duży rozmiar cząsteczki, *big-PRL* oraz *big-big-PRL* nie są aktywne biologicznie. Stan, w którym stwierdza się występowanie w krążeniu form polimerycznych, które przeważają względem aktywnych form monomerycznych, nazywany jest makroprolaktynemią. Zazwyczaj stwierdzana u pacjentów makroprolaktynemia nie wiąże się z występowaniem objawów klinicznych [9].

Hiperprolaktynemia

Hiperprolaktynemia to wykrywalny w surowicy krwi wzrost stężenia prolaktyny. U kobiet są to wartości PRL > 20 ng/mL (> 400 mU/L), natomiast u mężczyzn >15 ng/mL (>300 mU/L) [10]. Przyczyn hiperprolaktynemii można upatrywać zarówno w stanach fizjologicznych, jak i w wyniku stosowanej farmakoterapii czy wtórnie do innych patologii. Najczęstsze przyczyny podwyższonego poziomu prolaktyny przedstawiono w tabeli 1.

Spektrum objawów związanych z hiperprolaktynemią jest bardzo szerokie. Dotyczy różnych narządów i procesów, często z towarzyszącymi

Tabela 1. Wybrane przyczyny hiperprolaktynemii [9, 10].

Table 1. Selected causes of hyperprolactinemia [9, 10].

Przyczyny hiperprolaktynemii	
Fizjologiczne	<ul style="list-style-type: none"> – ciąża – laktacja i stymulacja brodawek sutkowych – stosunek płciowy – stres – wysiłek fizyczny – sen – drgawki – okres noworodkowy
Farmakologiczne	<ul style="list-style-type: none"> – estrogeny – tyreoliberyna (TRH) – neuroleptyki (np. risperidon, haloperidol, flufenazyna) – leki przeciwwymiotne (metoklopramid, domperidon, prochlorperazyna) – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, klomipramina) – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (fluoksetyna) – antagoniści receptora histaminowego (H₂) (cymetydyna, ranitydyna) – leki przeciwdrgawkowe (fenytoina) – opioidy (metadon, morfina, apomorfina, heroina) – antagoniści kanałów wapniowych (werapamil) – leki moczopędne (spironolakton) – inhibitory syntezy dopaminy (α-metyldopa) – inhibitory monoaminooksydazy (moklobemid)
Patologiczne	<ul style="list-style-type: none"> – schorzenia podwzgórza (np. guzy, choroby ziarnicze, radioterapia) – schorzenia przysadki (prolaktynoma, guzy naciekające przysadkę) – zespół pustego siodła – pierwotna niedoczynność tarczycy – zespół policystycznych jajników – przewlekła niewydolność nerek – marskość wątroby – przyczyny neurogenne

dodatkowymi zaburzeniami wynikającymi z bezpośredniej przyczyny patologii (np. zaburzenia widzenia w przypadku guza przysadki). Objawy hiperprolaktynemii są zwykle silniej wyrażone u kobiet, z powodu wyraźnego wpływu na cykl menstruacyjny. W wyniku hamującego działania zwiększonych stężeń PRL na pulsacyjne wydzielanie gonadoliberyny (GnRH), następuje wtórne zmniejszenie stężeń LH i FSH [11]. Hiperprolaktynemia jest jedną z głównych przyczyn hipogonadyzmu hipogonadotropowego. Zaburzenia hormonalne bezpośrednio wpływają na cykl miesięczkowy – najczęściej prowadzą one do wtórnego braku miesiączki (*amenorrhea*) lub rzadkiego miesiączkowania (*oligomenorrhea*). Dodatkowo mogą pojawić się problemy z płodnością, mlekotok (głównie u kobiet w wieku przedmenopauzalnym), dyspareunia (ból przy stosunku) oraz zmniejszenie libido. Zwiększony poziom prolaktyny przyczynia się do stymulacji wydzielania androgenów nadnerczowych i wystąpienia u kobiet objawów nadmiernej androgenizacji – łojotoku oraz hirsutyзму [11]. U mężczyzn głównymi objawami są zaburzenia erekcji, spadek libido oraz niepłodność w wyniku zaburzeń spermatogenezy, a także rzadziej ginekomastia i mlekotok [11, 12]. Równie istotnym objawem hiperprolaktynemii jest ubytek masy kostnej zauważalny u obu płci [11, 13]. W literaturze zwraca się także uwagę na wpływ prolaktyny na psychikę człowieka – przypisuje się jej rolę w powstawaniu depresji czy stanów lękowych, jednak odpowiedzialne za nie mechanizmy muszą zostać dokładniej poznane [14, 15].

Rola mikroelementów w normalizacji poziomu prolaktyny

Witamina B₆

Witamina B₆ to w istocie grupa 6 związków chemicznych będących pochodnymi pirydyny: pirydoksyny, pirydoksalu, pirydoksaminy oraz ich fosforanów. Należy do grupy substancji rozpuszczalnych w wodzie, a jej aktywna forma – fosforan pirydoksalu, stanowi koenzym dla wielu reakcji chemicznych istotnych m.in. dla metabolizmu aminokwasów, białek, węglowodanów czy lipidów [17]. Istnieją doniesienia naukowe wskazujące na korzystną rolę stosowania wysokich dawek witaminy B₆ (od 300 mg do 600 mg) celem obniżenia poziomu prolaktyny w surowicy krwi. W badaniu McIntosh EN [18] u trzech kobiet z hiperprolaktynemią oraz zespołem braku miesiączki i mlekotoku (ang. *amenorrhoea-galactorrhoea syndrome*) uzyskano normalizację poziomu prolaktyny, powrót regularnych miesiączek oraz ustąpienie mlekotoku po wdrożeniu leczenia pirydoksyną (200–600 mg/d). Zaobserwowano również,

że u tych samych kobiet ww. objawy powróciły po odstawieniu leczenia pirydoksyną [18]. Obniżenie poziomu prolaktyny obserwowano również w badaniu Delitala G. i wsp. [19]. U 8 zdrowych ochotników po podaniu dożylnie 300 mg witaminy B₆ zauważono znaczący spadek stężenia PRL w surowicy krwi [19]. Na uwagę zasługuje badanie Suha Witwit z 2018 r. [20], w którym udział wzięło 60 kobiet w wieku rozrodczym z wywiadem hiperprolaktynemii. Pacjentki zostały podzielone na 3 grupy, po 20 osób w każdej. Pierwsza grupa otrzymywała placebo, druga – 300 mg/d witaminy B₆ w trzech podzielonych dawkach, trzecia przyjmowała kabergolinę (agonista receptorów dopaminowych D2, lek zmniejszający wydzielanie prolaktyny) w dawce 1 mg/tydzień. Badanie prowadzone było od 1 listopada 2017 r. do 1 maja 2018 r. i wykazało istotny statystycznie spadek stężenia prolaktyny w surowicy krwi u 60% pacjentek z grupy przyjmującej witaminę B₆. Efekt ten był porównywalny z wynikami uzyskanymi podczas stosowania kabergoliny (spadek prolaktyny w surowicy krwi u 75% pacjentek z grupy trzeciej). U żadnej z kobiet z grupy drugiej nie zaobserwowano żadnych efektów ubocznych stosowania witaminy B₆. Niemniej jednak wpływ tej witaminy na obniżenie poziomu prolaktyny w hiperprolaktynemii nie jest jednoznaczny – w literaturze możemy odszukać publikacje, które zaprzeczają postawionej wyżej tezie. W publikacji Spiegel i wsp. [21] badacze nie stwierdzili spadku poziomu PRL po dożylniej podaży 300 mg pirydoksyny u żadnego z 9 przebadanych pacjentów z hiperprolaktynemią. Natomiast w badaniu Tolis G. i wsp. [22], po dwumiesięcznym okresie stosowania witaminy B₆ w grupie pacjentek z hiperprolaktynemią oraz zespołem braku miesiączki i mlekotoku, nie zaobserwowali obniżenia stężenia prolaktyny. Warto podkreślić, że długotrwałe stosowanie witaminy B₆ w wysokich dawkach (od 300 mg do kilku gramów na dobę) może przyczynić się do rozwoju objawów ciężkiej neuropatii obwodowej [23, 24]. Biorąc pod uwagę powyższe doniesienia, wpływ witaminy B₆ na obniżenie poziomu prolaktyny w hiperprolaktynemii wciąż pozostaje wątpliwy i wymaga dalszych badań. Dodatkowo, stosowanie wysokich dawek witaminy B₆ przez długi czas oraz bez kontroli lekarskiej może okazać się szkodliwe dla zdrowia pacjenta.

Cynk

Cynk jest istotnym mikroelementem, będącym składnikiem licznych enzymów oraz białek. Odgrywa dużą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu człowieka. Odwrotna zależność między poziomem cynku w surowicy a poziomem

PRL w osoczu jest zjawiskiem mogącym pojawić się u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W 1985 r. w „The Lancet” Mahajan SK i wsp. [25] przedstawili wyniki badań przeprowadzonych na grupie 32 dializowanych mężczyzn, spośród których 12 otrzymywało dziennie 50 mg cynku, 20 – nie otrzymywało. Pacjenci leczeni cynkiem okazali się mieć znacząco wyższy poziom tego mikroelementu w osoczu przy istotnie niższym poziomie prolaktyny w surowicy krwi w porównaniu z pacjentami, których nie poddano leczeniu [25]. W publikacji Koppelman MC i wsp. [26] stwierdzili, że stosowanie 50 mg cynku u kobiet z hiperprolaktynemią okazało się jednak nie mieć istotnego wpływu na poziom prolaktyny we krwi – efekt ten był porównywalny do działania placebo. Podobne obserwacje uzyskali Madureira G. i wsp. [27] – zarówno przy jednorazowej podaży cynku, jak i przewlekłym (60 dni) jego stosowaniu, poziom PRL w surowicy krwi u 8 pacjentów z hiperprolaktynemią nie uległ istotnym zmianom. Biorąc pod uwagę powyższe dane, wpływ cynku na obniżenie poziomu PRL, podobnie jak wpływ witaminy B₆, wymaga dalszych badań na większej grupie pacjentów.

Wpływ wybranych ziół na stężenie prolaktyny

Niepokalanek zwyczajny

Doniesienia o skuteczności preparatów niepokalanek zwyczajnego (*Vitex agnus-castus* L.; niepokalanek mnisi; niepokalanek pospolity) na regulację cyklu miesięczkowego i równowagi hormonalnej u kobiet są znane od dawna.

Już w starożytnym Egipcie preparaty niepokalanek były używane w celu łagodzenia dolegliwości ginekologicznych, natomiast w średniowieczu służyły zmniejszaniu libido osobom żyjącym w celibacie [28]. W medycynie wykorzystywane są głównie dojrzałe, wysuszone owoce niepokalanek zwyczajnego (*Fructus; Agni casti fructus*). EMA pozytywnie zaopiniowała suchy wyciąg z owoców niepokalanek zwyczajnego (*Agni casti fructus*) w leczeniu zespołu napięcia przedmiesiączkowego [29]. Sam surowiec powinien zawierać nie mniej niż 0,08% kasty cyny. Owoce niepokalanek zwyczajnego zawierają diterpeny typu labdanu (głównie rotundifuran), irydoidy glikozydowe, flawonoidy. Składniki te (głównie diterpeny) posiadają właściwości zbliżone do działania dopaminy w OUN. Na polskim rynku można odnaleźć wiele suplementów zawierających wyciąg z niepokalanek zwyczajnego, a także trzy zarejestrowane leki dostępne bez recepty – zostały one przedstawione w tabeli 2.

Preparatom niepokalanek przypisuje się korzystną rolę w zmniejszaniu stężenia prolaktyny. W badaniu przeprowadzonym w 1993 r. na grupie 52 kobiet z zaburzeniami fazy lutealnej spowodowanymi utajoną hiperprolaktynemią wykazano skuteczność stosowania kapsułek zawierających *Vitex agnus-castus* L. Po 3 miesiącach terapii uwalnianie prolaktyny zmniejszyło się, znormalizowano skrócenie fazy lutealnej i wyeliminowano deficyty w syntezie progesteronu lutealnego [31]. Podobne wyniki dotyczące wpływu preparatów niepokalanek na obniżenie stężenia prolaktyny prezentuje randomizowane badanie z 2004 r. [32]. W dwóch 40 osobowych grupach

Tabela 2. Leki oraz wybrane suplementy zawierające wyłącznie wyciąg z niepokalanek mnisiego dostępne w polskich aptekach [30].
Table 2. Drugs and selected supplements containing exclusively *Vitex agnus-castus* L. extract, available in pharmacies around Poland [30].

Leki				
Preparat	Firma	Postać	Dawka	Dawkowanie
Castagnus	Herbapol	tabletki	45 mg suchego wyciągu etanolowego z owoców niepokalanek	1 tabl. 1 × dziennie
Cyclodynon	Bionorica	tabletki	20 mg suchego wyciągu etanolowego z owoców niepokalanek	1 tabl. 1 × dziennie
Feminon PMS	Cesra	kapsułki twarde	4 mg suchego wyciągu etanolowego z owoców niepokalanek	1 kaps. 1 × dziennie
Wybrane suplementy				
Preparat	Firma	Postać	Dawka	Dawkowanie
Chasteberry Fruit	Swanson	kapsułki	400 mg owoców niepokalanek	1 kaps. 1 × dziennie
Vitex Agnus Castus	Nature's Answer	kapsułki	40 mg owoców niepokalanek	1 kaps. 1 × dziennie
Vitex Berry Extract	Nature's Answer	krople	95 mg/ml płynnego ekstraktu z owoców niepokalanek	28 kropli do 3 × dziennie
Niepokalanek	Herbapol	kapsułki	95 mg owoców niepokalanek	1 kaps. 1 × dziennie
Niepokalanek +	Herbapol	kapsułki	95 mg owoców niepokalanek	1 kaps. 1 × dziennie
Niepokalanek	Medica Herbs s.c.	kapsułki	520 mg wyciągu z owoców niepokalanek	1 kaps. 1 × dziennie
Niepokalanek	YANGO Sp. z o.o.	kapsułki	450 mg ekstraktu z owoców niepokalanek 10:1	1 kaps. 1 × dziennie
FUSHI Chaste Tree (Niepokalanek)	Fushi Wellbeing	kapsułki	320 mg owoców niepokalanek	1 kaps. 1 × dziennie

kobiet, z których jedna miała łagodną hiperprolaktynemię, a druga cykliczną mastalgię (ból piersi pojawiający się w każdym cyklu miesięczkowym), porównano stosowanie ekstraktu z owoców niepokalanka w dawce 40 mg dziennie ze stosowaniem bromokryptyny w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie. Po 3 miesiącach leczenia poziom prolaktyny zmierzony w trzecim dniu, do piątego dnia cyklu miesięczkowego zmniejszył się średnio o 44% do 47% w obu grupach. Nie stwierdzono statystycznej różnicy między dwoma preparatami pod względem działania obniżającego poziom prolaktyny.

Również w badaniu na szczurach [33] wykazano, że zarówno wyciągi z *Vitex agnus-castus* L., jak i syntetyczni agoniści dopaminy znacząco hamują podstawowe i stymulowane przez TRH wydzielanie prolaktyny w komórkach przysadki mózgowej. Badacze są zdania, że ze względu na działanie dopaminergiczne *Vitex agnus-castus* L. może zostać uznany za skuteczny alternatywny lek w leczeniu hiperprolaktynemii.

Przeprowadzono również badanie określające wpływ różnych dawek ekstraktu z owoców niepokalanka na wydzielanie prolaktyny u mężczyzn [34]. Badanie kontrolowane placebo przeprowadzono na grupie 20 zdrowych ochotników, w okresie 14 dni, podczas którego podawano raz dziennie dawki leku od 120 mg, 240 mg do 480 mg. Po zakończonym badaniu wykazano, że dawki 120 mg leku zwiększały wydzielanie prolaktyny, natomiast dawki 240 mg i więcej zmniejszały jej sekrecję.

W literaturze istnieją liczne doniesienia o korzystnym wpływie preparatów z owoców niepokalanka na równowagę hormonalną kobiet. Szczególną rolę przypisuje się im w regulacji cyklu miesięczkowego oraz w redukcji objawów związanych z zespołem napięcia przedmiesiączkowego (PMS), czy w terapii cyklicznej mastalgii [29, 35]. Na uwagę zasługuje wcześniej wspomniana informacja o pozytywnej opinii względem stosowania suchego wyciągu z owoców niepokalanka zwyczajnego (*Agni casti fructus*) w leczeniu zespołu napięcia przedmiesiączkowego wydanej przez EMA [29]. Z metaanalizy przeprowadzonej przez Ooi S.L. i wsp. [36] wynika z kolei, że stosowanie preparatów *Vitex agnus-castus* L. było bezpieczną i stosunkowo skuteczną opcją leczenia cyklicznej mastalgii. Przegląd obejmował 25 badań (17 randomizowanych badań kontrolnych oraz 8 nierandomizowanych). Preparaty niepokalanka skutecznie łagodziły nasilenie bólu piersi i obniżały podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy u pacjentek z cykliczną mastalgią, będących w wieku rozrodczym (18–45 lat), z lub bez zespołu napięcia przedmiesiączkowego.

Typowa dawka wynosiła 20–40 mg/dobę, a leczenie trwało 3 miesiące. Siedem badań wykazało, że terapia z pomocą preparatów niepokalanka jest dobrą alternatywą dla farmakologicznych terapii cyklicznej mastalgii, w tym dla stosowania agonistów dopaminy, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny czy hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Niemniej jednak autorzy przeglądu podkreślają, że dla potwierdzenia tej tezy potrzebnych jest więcej wysokiej jakości badań klinicznych.

Podobne zdanie prezentują Cerqueira R.O. i wsp. [37]. Celem stworzonej przez autorów publikacji była ocena, czy terapia oparta na preparatach zawierających *Vitex agnus-castus* L. jest bezpiecznym i skutecznym sposobem leczenia zespołu napięcia przedmiesiączkowego oraz przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (PMDD). We wszystkich ośmiu badaniach włączonych do tej analizy stwierdzono pozytywny wpływ preparatów niepokalanka w leczeniu PMS lub PMDD, przy czym terapia była ogólnie dobrze tolerowana. Głównymi ograniczeniami w porównywaniu wyników uwzględnionych w analizie ośmiu badań były różnice w definicji kryteriów diagnostycznych PMS oraz PMDD, a także stosowane różne preparaty zawierające ekstrakt z *Vitex agnus-castus* L. Autorzy porównania podkreślają, że stosowanie preparatów niepokalanka może być bezpieczną i skuteczną alternatywą terapeutyczną w leczeniu objawów PMS/PMDD, przy czym konieczne są dalsze długoterminowe badania kliniczne. Potrzebę dokładniejszych badań podkreślono również w pracy Verkaik S. i wsp. [38], opublikowanej w 2017 r. w „American Journal of Obstetrics & Gynecology”, zaznaczając, że niektóre z badań dotyczących skuteczności klinicznej preparatów niepokalanka w terapii PMS nie spełniają w całości kryteriów wiarygodności [35, 38].

Jęczmień zwyczajny

Preparatem stosowanym w hiperprolaktynemii, wywodzącym się z tradycyjnej medycyny chińskiej, jest Mai-Ya (*Hordei fructus germinatus*) – wysuszone kielkujące ziarna jęczmienia zwyczajnego. Jęczmień jest popularną rośliną również w Polsce, jednak to właśnie ta jego szczególna forma znalazła zastosowanie w medycynie. Dokładny mechanizm działania wciąż jest jednak tematem badań. W literaturze znajdują się doniesienia o korzystnym wpływie preparatów Mai-Ya na stężenie prolaktyny. W badaniach na szczurach udowodniono, że wysokie dawki wyciągu z *Hordei fructus germinatus* podawane dożołądkowo przez 30 dni wykazały

skuteczne hamowanie przerostu gruczołu sutkowego u szczurów oraz zmniejszenie stężenia PRL [39]. Podobne rezultaty przyniosło badanie z wodnym ekstraktem z jęczmienia, które również wykazało jego hamujący wpływ na wydzielanie prolaktyny w grupie badanych szczurów, poprzez działanie na receptory dopaminowe D2 [40]. Wpływ jęczmienia na stężenie prolaktyny, pomimo jego długoletniego stosowania w medycynie chińskiej, wciąż wymaga jednak bardziej wnikliwej analizy na szerszej grupie badanych osób, również poza populacją azjatycką.

Świerzbiec właściwy

Świerzbiec właściwy (*Mucuna pruriens*) to roślina ceniona w medycynie ajurwedyjskiej. Ze względu na wysoką zawartość L-dopy w jej owocach, używana była wspomagająco w leczeniu choroby Parkinsona. Poprzez działanie dopaminergiczne wyciąg z owoców świerzbca normalizuje poziom prolaktyny w surowicy. W literaturze można spotkać pojedyncze badania przedstawiające ten wpływ zarówno na ludzi, jak i zwierzęta. W badaniu z 2018 r. udowodniono korzystny wpływ ekstraktu z świerzbca na obniżenie poziomu prolaktyny w związanym z hiperprolaktynemią raku piersi oraz na zmniejszenie (wynikającej z hiperprolaktynemii) oporności tego nowotworu na cisplatynę [41]. W badaniu na japońskich przepiórkach wykazano korzystny wpływ paszy z dodatkiem sproszkowanych owoców świerzbca na rozwój układu płciowego oraz równowagi hormonalnej u zarówno męskich, jak i żeńskich piskląt [42]. Wykazano, że ptaki otrzymujące tę dietę wykazywały istotnie niższy poziom prolaktyny w porównaniu z grupą kontrolną (dostającą normalną paszę). Do podobnych wniosków, potwierdzających hamujący wpływ ekstraktu z *Mucuna pruriens* na stężenie prolaktyny, doszli indyjscy badacze w 2009 r., którzy badali jego wpływ na grupie niepłodnych mężczyzn [43]. Ochotników podzielono na 3 podgrupy względem jakości nasienia – 25 osób z niepłodnością i normospermią, 25 z niepłodnością i oligospermią oraz tyle samo z niepłodnością i asthenozoospermią. Grupę kontrolną stanowiło 75 mężczyzn z prawidłowymi parametrami nasienia bez problemów z płodnością. Ochotnikom podawano doustnie sproszkowany *M. pruriens* (5 g/d), w pojedynczej dawce przyjmowanej z mlekiem przez 3 miesiące. Próbkę nasienia i krwi pobrano przed podaniem leku i po 3 miesiącach leczenia. Badanie wykazało, że we wszystkich 3 grupach niepłodnych mężczyzn istotnie zmniejszył się poziom PRL w surowicy, przy jednoczesnym zwiększeniu poziomu dopaminy, co świadczyło o korzystnym wpływie preparatu na

gospodarkę hormonalną. Jednak wciąż brakuje dokładnych analiz wpływu tej rośliny na hiperprolaktynemię u kobiet. Wyniki skłaniają do pogłębienia badań w tej tematyce.

Podsumowanie

Hiperprolaktynemia to powszechne zaburzenie gospodarki hormonalnej, mogące mieć wiele przyczyn. W literaturze odszukać można informacje o korzystnym wpływie suplementacji witamin i minerałów oraz wybranych ziół na unormowanie poziomu prolaktyny – dane te są jednak niepewne i w większości wymagają dalszych, pogłębionych badań na dużo większych grupach badawczych. Wydaje się, że próby unormowania poziomu prolaktyny wyłącznie za pomocą suplementacji mikroelementów lub ziół czy witamin, przy rezygnacji z konsultacji lekarskiej oraz z ewentualnej farmakoterapii, są nieuzasadnione, a skuteczność takich prób jest wątpliwa. Takie działania mogą opóźnić diagnostykę przyczyny hiperprolaktynemii, co może okazać się szkodliwe dla pacjenta. Niemniej jednak brak spójności w badaniach sugeruje konieczność prowadzenia dalszych obserwacji, gdyż w przypadku przeciwwskazań lub braku tolerancji na leczenie farmakologiczne stosowane w hiperprolaktynemii, terapia z wykorzystaniem ziół, witamin czy mikroelementów mogłaby okazać się korzystnym rozwiązaniem dla pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin – a hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol.* 1993; 105:191–216.
2. Friesen H, Guyda H, Hardy J. The biosynthesis of human growth hormone and prolactin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1970; 31(6): 611–624.
3. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 1998; 19(3): 225–268.
4. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000; 80(4): 1523–1631.
5. Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev.* 2018; 39(1): 3–16.
6. Kunicki M. Hiperprolaktynemia. *Ginekologia po Dyplomie* 2016, 01. Dostęp w internecie: <https://podyplomie.pl/ginekologia/20669,hiperprolaktynemia>. Dostęp 24.05.2021.
7. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ.* 2003; 169(6): 575–581.
8. Kokot I, Płaczkowska S, Pawlik-Sobecka L. Znaczenie różnicowania form prolaktyny u pacjentów z hiperprolaktynemią. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2017; 71: 1209–1215. doi: 10.5604/01.3001.0010.7732.
9. Czyżyk A, Kurzawa R. Hiperprolaktynemia i jej znaczenie w diagnostyce i leczeniu niepłodności kobiecej. *Ginekologia po Dyplomie* 2019, 01. Dostęp w internecie: <https://podyplomie.pl/ginekologia/31867,hiperprolaktynemia-i-jej-znaczenie-w-diagnostyce-i-leczeniu-niepłodności-kobiecej>. Dostęp 24.05.2021.
10. Kałużny M, Bolanowski M. Hyperprolactinemia: etiology, clinical symptoms, and therapy. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2005; 59: 20–27.

11. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing LLC, 2020.
12. Irene S, Kirstie L, Niki K. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med*. 2019; 8(12): 2203.
13. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, Lombardi G, Colao A. Hyperprolactinemia in men: Clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*. 2003; 20: 75–82.
14. Biller BM, Baum HB, Rosenthal DI, Saxe VC, Charpie PM, Klibanski A. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1992; 75: 692–697.
15. Gomes J, Sousa A, Lima G. Hyperprolactinemia: Effect On Mood? *European Psychiatry* 2015; 30 (Supplement 1), 714.
16. Luz Torner. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7: 25.
17. Abosamak NER, Gupta V. Vitamin B6 (Pyridoxine) [Updated 2021 Feb 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Dostęp w internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557436/>. Dostęp 24.05.2021.
18. McIntosh EN. Treatment of women with the galactorrhea- amenorrhea syndrome with pyridoxine (vitamin B6). *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 42(6): 1192–1195.
19. Delitala G, Masala A, Alagna S, Devilla L. Effect of pyridoxine on human hypophyseal trophic hormone release: a possible stimulation of hypothalamic dopaminergic pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 42(3): 603–606.
20. Witwit SJ. The Role of Vitamin B6 in Reducing Serum Prolactin in Comparison to Cabergoline. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance* 2019; 10(1): 108–113.
21. Spiegel AM, Rosen SW, Weintraub BD, Marynick SP. Effect of intravenous pyridoxine on plasma prolactin in hyperprolactinemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 46(4): 686–688.
22. Tolis G, Laliberté R, Guyda H, Naftolin F. Ineffectiveness of pyridoxine (B6) to alter secretion of growth hormone and prolactin and absence of therapeutic effects on galactorrhea-amenorrhea syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977; 44(6): 1197–1199.
23. Dalton K, Dalton MJ. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1987; 76(1): 8–11.
24. Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika. Vitaminum B₆ Teva, 50 mg, tabletki. Dostęp w internecie: https://files.supple.pl/uploads/leaflet/726/33_Vitaminum_B6_Teva_TAB_PIL_2014_02_19.pdf. Dostęp: 14.06.2021.
25. Mahajan SK, Hamburger RJ, Flamenbaum W, Prasad AS, McDonald FD. Effect of zinc supplementation on hyperprolactinaemia in uraemic men. *Lancet* 1985; 5; 2(8458): 750–751.
26. Koppelman MC, Greenwood V, Sohn J, Deuster P. Zinc does not acutely suppress prolactin in normal or hyperprolactinemic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 68(1): 215–218.
27. Madureira G, Bloise W, Mendonça BB, Brandão-Neto J. Effect of acute and chronic oral zinc administration in hyperprolactinemic patients. *Met Based Drugs*. 1999; 6(3): 159–162.
28. Roemheld-Hamm B. Chasteberry. *American Family Physician*. 2005; 2(5): 821–824.
29. Monografia EMA/HMPC/606742/2017 dotycząca wyciągu z owocu niepokalanka zwyczajnego. Dostępne w internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-1-fructus-revision-1_en.pdf. Dostęp 6.08.2021.
30. Wyciąg z niepokalanka. Preparaty na rynku polskim zawierające wyciąg z niepokalanka. Dostęp w internecie: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=4040>. Dostęp: 14.06.2021.
31. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, i wsp. 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: 752–756.
32. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T i wsp. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 85(3): 292–293.
33. Sliutz G, Speiser P, Schultz AM, Spona J, Zeillinger R. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. *Horm Metab Res*. 1993; 25(5): 253–255.
34. Merz PG, Gorkow C, Schrödter A, i wsp. The effects of a special Agnus castus extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996; 104(6): 447–453.
35. Drosdzol-Cop A, Szul M, Fuchs A, Skrzypulec-Plinta V, Marcinkiewicz B, Jainta N. Zastosowanie preparatów niepokalanka mnisiego w ginekologii i położnictwie. Dostęp w internecie: <https://www.forumginekologii.pl/arttykul/zastosowanie-preparatow-niepokalanka-mnisiego-w-ginekologii-i-poloznictwie>. Dostęp 14.06.2021.
36. Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020; 29(2): 262–278.
37. Cerqueira RO, Frey BN, Leclerc E, Brietzke E. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 2017; 20(6): 713–719.
38. Verkaik S, Kamperman A, van Westrhenen R i wsp. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(2): 150–166.
39. Xiong W, Li M, Jin-Hu W. Therapeutic effects of total alkaloids of Fructus Hordei Germinatus in hyperprolactinemic rats. *Pak J Pharm Sci*. 2014; 27(6 Suppl): 2087–2093.
40. Wang X, Ma L, Zhang EJ i wsp. Water Extract of Fructus Hordei Germinatus Shows Antihyperprolactinemia Activity via Dopamine D2 Receptor. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014; 2014: 579054.
41. Sinha S, Sharma S, Vora J, Shah H, Srivastava A, Shrivastava N. Mucuna pruriens (L.) DC chemo sensitize human breast cancer cells via downregulation of prolactin-mediated JAK2/STAT5A signaling. *J Ethnopharmacol*. 2018; 217: 23–35.
42. Prasad SK, Qureshi TN, Qureshi S. Mucuna pruriens seed powder feeding influences reproductive conditions and development in Japanese quail Coturnix coturnix japonica. *Animal*. 2009; 3(2): 261–268.
43. Shukla KK, Mahdi AA, Ahmad MK, Shankhwar SN, Rajender S, Jaiswar SP. Mucuna pruriens improves male fertility by its action on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis. *Fertil Steril*. 2009; 92(6): 1934–1940.