



Dansk Cardiologisk Selskab

[www.cardio.dk](http://www.cardio.dk)

# **Bivirkninger og lægemiddelinteraktioner ved brug af naturlægemidler blandt patienter med kardiovaskulære sygdomme**

- en klinisk rapport fra Dansk Cardiologisk Selskab

**DCS Klinisk rapport  
2020**

# Bivirkninger og lægemiddelinteraktioner ved brug af naturlægemidler blandt patienter med kardiovaskulære sygdomme

DCS Klinisk rapport

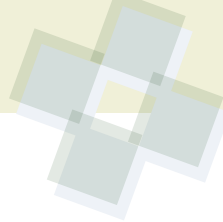
Udgivet januar 2020 af:  
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab  
Vognmagergade 7, 3. sal  
DK-1120 København K  
dcs@cardio.dk

Copyright ©: Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne kliniske rapport må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskabet.

Layout: Birger Gregers, Frederiksberg



# Bivirkninger og lægemiddelinteraktioner ved brug af naturlægemidler blandt patienter med kardiovaskulære sygdomme

## Arbejdsgruppens medlemmer

### Dansk Cardiologisk Selskab:

*Anne-Marie Schjerning*, Herlev-Gentofte Hospital, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Ann Banke*, Odense Universitets Hospital, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Bo Lauridsen*, Herlev-Gentofte Hospital, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Gunnar Gislason*, Herlev-Gentofte Hospital/ Hjerteforeningen, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Birgitte Klindt Poulsen*, Aarhus Universitetshospital / Ålborg Universitetshospital, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Erik Lerkevang Grove*, Aarhus Universitetshospital, Trombokardiologi

*Gorm Mørk Hansen*, Herlev-Gentofte Hospital, Præventiv kardiologi og Rehabilitering

*Kasper Adelborg*, Aarhus Universitetshospital, Præventiv kardiologi og Rehabilitering

*Bo Gregers Winkel*, Rigshospitalet, Arvelige hjertesygdomme

*Finn Lund Henriksen*, Odense Universitetshospital, Arvelige hjertesygdomme

*Ole Havndrup*, Sjællands Universitets Hospital, Arvelige hjertesygdomme

*Mogens Lytken Larsen*, Ålborg Universitetshospital, Arvelige hjertesygdomme

*Morten Petersen*, Rigshospitalet, Hjerteinsufficiens

*Peter Søgaard*, Ålborg Universitetshospital, Hjerteinsufficiens

*Stine Krogh Venø*, Ålborg Universitetshospital, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Carlo Alberto Barcella*, Herlev-Gentofte Hospital, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Usman Khalid*, Herlev-Gentofte Hospital, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Gethin Hodges*, Bispebjerg Hospital, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Jannik Langtved Pallisgaard*, Herlev-Gentofte Hospital, Arytmi, pacemaker og ICD

*Casper Bang*, Rigshospitalet/ Hjerteforeningen, Kardiovaskulær Farmakoterapi

*Kim Dalhoff*, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, Klinisk Farmakologi

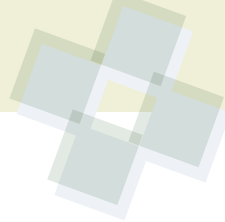
### Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi:

*Birgitte Klindt Poulsen*

*Kim Dalhoff*

### Hjerteforeningen:

*Inger Larsen*, klinisk diætist



## Anbefalinger

Forbruget af naturlægemidler i Danmark er vanskeligt at opgøre, da præparaterne er tilgængelige som håndkøb og kan købes på internettet. Hjerteforeningen estimerer, at næsten halvdelen af danske hjertepatienter bruger naturmedicin, kosttilskud eller alternativ behandling. Naturlægemidler købes oftest uden faglig vejledning eller dokumentation, og evidensen på området er generel sparsom. Imidlertid kan både naturlægemidler og kosttilskud give kardiovaskulære bivirkninger eller ved interaktioner påvirke lægeordineret hjertemedicin.

Evidensniveauet for kardiovaskulære effekter, bivirkninger og interaktioner for naturlægemidler er lavt. Langt de fleste præparater har ingen dokumenteret gavnlige kardiovaskulære effekter, hvorimod flere har enten dokumenteret eller potentiel skadevirkning.

Der er rapporteret blødninger ved samtidig brug af trombocythæmmere eller warfarin og Ginkgo biloba, hvorfor denne kombination må frarådes. Ved cannabis er der beskrevet risiko for takykardi og blodtrykstigning og for Capsaicin rapporteret om koronar spasmer, hvorfor disse præparater bør undgås ved hjertesygdom og særligt ved iskæmisk hjertesygdom.

Det bør generelt frarådes at indtage præparater, der interagerer med lægeordineret medicin.

Præparatet Perikon øger (inducerer) aktiviteten af cytokrom P-450 systemet (CYP3A4) og påvirker derved omsætningen af 2/3 af alle lægemidler. Eksempelvis svækkes effekten af antiarytmika, betablokkere og orale antikoagulantia, mens virkningen af clopidogrel øges (prodrug).

Der er interaktion mellem warfarin og Ginseng via CYP3A og kompetitiv antagonisme imellem warfarin og Q10. Grøn te har interaktioner med warfarin, rosuvastatin, nadolol og simvastatin.

Desuden skal man være opmærksom på manglende kontrol med præparatfremstillingen, hvilket kan betyde utilsigtet indhold af bl.a. det nefrotoksiske mycotoxin citrinin, samt insecticider og pesticider.

Vedrørende gavnlige effekter har røde ris dokumenteret kolesterolsænkende effekt, dog uden at der er studier på kliniske

endepunkter. Fiskeolie har muligvis en gavnlige effekt på prognosen hos patienter med kardiovaskulær sygdom, imens Q10 har en mulig gavnlige effekt ved kronisk symptomatisk hjertesvigt. Ginseng tyder på at kunne have en blodtryksænkende effekt ved type 2 diabetes, overvægt og metabolisk syndrom. Ingen af disse præparater har dog opnået generel anbefaling ved kardiovaskulær sygdom.

## Kommissorium

Mange hjertepatienter anvender kosttilskud og naturlægemidler i tillæg til den traditionelle medicinske behandling. Således estimerer Hjerteforeningen, at næsten halvdelen af danske hjertepatienter bruger alternativ behandling, kosttilskud eller naturmedicin. Brugen af naturmedicin og kosttilskud er let tilgængelig. Det kan købes uden faglig vejledning og dokumentation, og anses ofte af patienterne som værende sikker og effektiv. Imidlertid kan både naturlægemidler og kosttilskud give bivirkninger eller ved interaktioner påvirke den lægeordnede hjertemedicin. Naturlægemidlers indvirkning på kardiovaskulær farmakoterapi er sparsomt belyst men kan have alvorlige konsekvenser, hvis der er indvirkning på livsvigtig evidens-baseret behandling. Grundet det store og voksende forbrug af naturlægemidler er der derfor behov for at belyse mulige implikationer for patienterne.

Efter anmodning fra DCS's bestyrelse ønsker arbejdsgruppen for kardiovaskulær farmakoterapi at udarbejde en klinisk rapport om naturlægemidlers og kosttilskuds bivirkninger og indvirkning på kardiovaskulær medicin. Der ønskes en undersøgelse af evidensen for interaktioner mellem naturlægemidler/kosttilskud og hyppigt anvendte lægeordnede kardiovaskulære farmaka. Desuden vil rapporten belyse kardiovaskulære bivirkninger ved indtagelse af naturlægemidler og kosttilskud mere generelt.

Skrivegruppen til denne rapport anbefales at omfatte medlemmer af arbejdsgruppen »Kardiovaskulær farmakoterapi« samt repræsentanter fra andre arbejdsgrupper (Hjerteinsufficiens, Interventionel kardiologi og koronar patofysiologi, Arvelige hjertesygdomme, Medfødte Hjertesygdomme, Præventiv Kardiologi og Rehabilitering, Arytmi,

pacemaker og ICD og Trombokardiologi), samt repræsentanter fra Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi og Dansk Selskab for Almen Medicin. Som noget nyt har arbejdsgruppen bag holdningspapiret også inkluderet repræsentant fra Hjerteforeningens patientrådgivning, som fremlægger deres erfaring og patientperspektivet for at anvende kosttilskud og naturmedicin sideløbende med den evidensbaserede kardiovaskulære behandling.

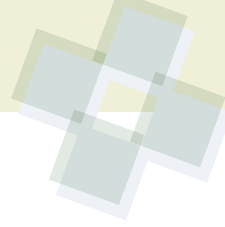
Som led i holdningspapirets implementering planlægges en patient-rettet folder, der bl.a. kan formidles via Hjerteforeningens hjemmeside, samt både en national og international publikation.

## Indledning

### Estimering af forbruget

Brug af naturmedicin varierer meget afhængigt af, hvor i verden man undersøger det, hvordan naturmedicin er defineret og hvornår det er undersøgt. Da naturmedicin kan købes frit i både detailhandel og på apoteker, er registreringen af forbruget overvejende baseret på omsætning og på observationelle tværsnitstudier samt spørgeskemaundersøgelser. Tal fra USA viser, at mere end 15 millioner amerikanere tager naturmedicin<sup>1</sup>, og et review fra 2014 fandt hyppigt brug af naturmedicin hos ældre, og at de oftest benyttede naturpræparater havde potentialet til at interagere med konventionel medicin.<sup>2</sup> Tal fra vesteuropæiske lande viser prævalent forbrug op til 49%<sup>3-5</sup>

I Danmark vurderede Nutraceutisk Industri (brancheforening for de største producenter og/eller engrosforhandlere i Danmark af kosttilskud, naturlægemidler og stærke vitamin- og mineralpræparater) i en rapport fra 2008 (ref: <https://foedevare.di.dk/SiteCollectionDocuments/Nutraceutisk%20Industri%20pjece%20WEB.pdf>), at der var vækstrater på 10-20%, og på daværende tidspunkt en årlig omsætning i Danmark på over 700 mio. kr., samt at næsten 50% af adspurgte danskere enten stadig bruger eller havde brugt naturlægemidler inden for det seneste år. Der er således ingen tvivl om, at omfanget af forbruget er betragteligt.



## Definitioner

*Naturlægemidler* er lægemidler, hvis aktive indholdsstoffer forekommer i naturen. Naturlægemidler indeholder derfor ofte planteekstrakter eller plantedele, men indholdsstofferne kan også stamme fra dyre- eller mineralriget (for eksempel fiskeolie). De virksomme stoffer er som oftest ikke isoleret og koncentreret i større doser, end de findes i naturen. Det er Lægemiddelstyrelsen, der vurderer, om et produkt skal klassificeres som et lægemiddel og dermed reguleres under lægemiddellovgivningen. På Lægemiddelstyrelsens hjemmeside kan man se, hvilke naturlægemidler, der er godkendt (ref: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/godkendelse-af-medicin/lister-over-godkendte-og-afregistrerede-laegemidler>)

*Kosttilskud* er fødevarer i koncentrerede doser, der indtages som supplement til den daglige kost. Kosttilskud er omfattet af fødevarerlovreguleringen, bl.a. hvad angår mærkningsregler, regler for tilsætningsstoffer og regler for anprisninger. Det er Fødevarerstyrelsen, der kontrollerer og fører tilsyn med kosttilskud.

*Stærke vitamin- og mineralpræparater* er lægemidler, der anvendes til forebyggelse og helbredelse af mangeltilstande. Disse præparater indeholder vitaminer og mineraler i koncentrationer, der i væsentlig grad overstiger den anbefalede daglige dosis. Det er den højere koncentration af den aktive ingrediens, der adskiller dem fra kosttilskud. De ordineres ofte af en læge, men kan købes i håndkøb. Det er Lægemiddelstyrelsen, der godkender og fører tilsyn med stærke vitamin- og mineralpræparater.

## Krav til dokumentation for naturlægemidler

For at et naturlægemiddel kan opnå markedsføringstilladelse, kræves der en gennemgang af litteraturen, der viser, at de foreslåede indikationer er velkendte og beskrevne. Ifølge bekendtgørelsen om naturlægemidler kan »indikationer for naturlægemidler kun omfatte lettere sygdomme, dvs. sådanne, hvortil det er almindeligt ikke at søge læge.« Dette skyldes, at naturlægemidler kan sælges i detailhandel uden for apoteksområdet og derfor uden tilgængelig

faglig rådgivning. Derfor skal det for hvert præparat vurderes, om anvendelsen ligger inden for grænserne for forsvarlig selvbehandling. Der stilles krav til fremstilling, kvalitet, import mv, men der kræves data for effekt og sikkerhed fra randomiserede studier på det pågældende præparat. Der er heller ikke krav om at ansøgeren viser data på farmakologiske og toksikologiske undersøgelser eller af kliniske studier, hvis det kan vises ved detaljeret reference til publiceret videnskabelig litteratur, at indholdsstoffet i præparatet har været almindelig anerkendt og anvendt medicinsk og med anerkendt effekt og et acceptabelt sikkerhedsniveau. Heri ligger at stoffet skal have været anvendt i Europa i mindst 10 år, at der er sammenhæng i data og en vis videnskabelig interesse i stoffet. I forhold til sikkerhed kræves det, at præparatet ved normal anvendelse er uskadeligt og igen må der henvises til relevant litteratur (ref: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/godkendelse-af-medicin/markedsfoerings-tilladelse/ansoegning-om-markedsfoerings-tilladelse/markedsfoerings-tilladelse-til-naturlaegemidler/#krav>)

## Præparater

### Fiskeolie

Fiskeolie består af marine n-3 (n-3 er synonymt med omega-3) polyumættede fedtsyrer (PUFA), hvoraf de vigtigste er eikosapentaensyre (EPA) og dokosahexaensyre (DHA). Fiskeolier forekommer naturligt i fisk, primært i fede fisk men kan også indtages gennem fiskeoliekapsler og levertran. Fiskeoliekapsler indeholder typisk mellem 0,3 og 0,6 g n-3 PUFA pr. kapsel, men der er betydeligt forskel på præparater.

### Indikation

Kohortestudier tyder på, at personer, der ikke spiser fisk eller meget lidt heraf, har en øget risiko for kardiovaskulær sygdom i forhold til fiskespisere, mens randomiserede kliniske undersøgelser af fiskekonsum og særligt supplerende indtag af fiskeoliekapsler har givet divergerende resultater<sup>6,7</sup>

Generelt anbefales at alle spiser fisk som hovedmåltid to gange ugentligt, hvoraf det

ene måltid gerne må være af typen fed fisk. Ved at følge dette og evt. i tillæg indtage fisk lejlighedsvis til frokost regnes behovet for n-3 PUFA (ca. 1 g/dag) generelt at være tilfredsstillende i relation til forebyggelse af kardiovaskulær sygdom. Indgår n-3 PUFA ikke i en rask persons kost anbefales det ikke at supplere med fiskeoliekapsler, mens det kan overvejes hos patienter med kardiovaskulær sygdom svarende til ca. 1 g n-3 PUFA/dag.

Et større randomiseret studie<sup>8</sup> viste gunstig effekt på mortalitet hos patienter med kardiovaskulær sygdom af et kosttilskud med 1 g n-3 PUFA. Der afventes opfølgende undersøgelser. Høje doser af n-3 PUFA (>3g/dag) kan overvejes ved behandling af hypertriglyceridæmi. Et andet større randomiseret studie viste at patienter med hypertriglyceridæmi havde gunstig effekt af et kosttilskud med 4 g n-3 PUFA på kardiovaskulær mortalitet.<sup>9</sup>

### Virkningsmekanisme

Studier har vist, at n-3 PUFA har gunstig effekt på flere risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. Bedst dokumenteret er en nedsættelse af plasma triglycerid<sup>10</sup>, en beskedent hæmning af trombocytreaktivitet<sup>11</sup>, en meget beskedent sænkning af blodtryk<sup>12</sup>, en antiinflammatorisk effekt og måske en antiarytmisk effekt.<sup>6</sup> Det er dog vigtigt at bemærke, at disse effekter isoleret set er meget beskedne ved et indtag svarende til 1 g dagligt. Generelt er de biokemiske, herunder den triglyceridsænkende positivt korreleret til dosis.

### Interaktioner

Der har været mistanke om, at brug af fiskeolie under samtidig AK-behandling kunne være forbundet med en øget blødningsrisiko. For praktiske omstændigheder, er dette ikke et problem ved et dagligt n-3 PUFA indtag under 3-4 g.<sup>13</sup> I den danske interaktionsdatabase er der heller ikke forbehold for anvendelse af fiskeolie under samtidig AK-behandling.

### Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger er gastrointestinale gener i form af fiskesmagende opstød,



flatulens og diarré. Blødningstendens kan forekomme (mest kutan) ved høje doser.

## Evidensniveau

Der foreligger ikke dokumentation for, at kosttilskud med n-3 PUFA frembyder specielle fordele for ikke hjerte-karsyge. Hos patienter med kardiovaskulær sygdom og med et lavt fiskeindtag kan fiskeoliekapsler overvejes som supplement til kosten. Evidensniveau 2, rekommedation B)

## Ginkgo biloba

I 2012 blev det vurderet, at 1,6 millioner amerikanere brugte ginkgo biloba, og selvom det er næsten en halvering på 5 år, er det stadig det 10. mest anvendte naturlægemiddel (NIH – National Center for Complementary and Integrative Health). Ginkgo biloba er blevet brugt i den traditionelle kinesiske medicin i århundreder, og er et ekstrakt fra bladene på ginkgo træet.

## Indikation

Flere dobbelt-blindede placebo kontrollerede studier har dokumenteret en gavnlig effekt ved behandling af demens. Otte randomiserede kliniske undersøgelser har desuden fundet en positiv effekt på claudicatio intermittens om end effekten har været lille.<sup>14</sup> Herudover bliver ginkgo biloba markedsført til brug ved kardiovaskulære sygdomme, impotens, indre øre dysfunktion, retinopati, præmenstruelt syndrom, stress og depression. I et studie med 3069 frivillige over 75 år randomiseret til 6 års ginkgo biloba eller placebo var der ingen forskelle mellem de to behandlingsarme på endepunkterne kardiovaskulær død, hospitalisering for akut myokardie infarkt, rapporteret angina pectoris, apoplexi og perifer vaskulær sygdom.<sup>15</sup> Rotteforsøg har dog vist nogen beskyttende effekt af ginkgo biloba på myokardie iskæmi, men dette mangler stadig at blive efterprøvet på mennesker.<sup>16</sup>

## Virkningsmekanisme

Ginkgo biloba indeholder flere forskellige virksomme stoffer. In vivo forsøg har vist, at ginkgo fører til øget mikrocirkulation, hæmning af erythrocyt aggregation, hæmning

af blodplade aktivering og har antioxidant virkning. De første virkninger sker primært via ginkgoliderne A, B, C og J, hvor den antioxidant virkning tilskrives flavonoider.<sup>14, 17</sup>

## Interaktioner

Det er velkendt, at samtidig brug af ginkgo biloba og antitrombotisk eller antikoagulerende medicin øger risikoen for blødninger.<sup>1</sup>

## Bivirkninger

Selvom ginkgo biloba menes at være relativt sikkert og bivirkningsfrit, er der beskrevet hovedpine, kvalme, gastrointestinale symptomer, diarre og allergiske hud reaktioner.<sup>17</sup> Der foreligger dog ingen dokumentation for et systematisk problem med ginkgo biloba.

## Evidensniveau

Der er mangel på evidens for gavnlig effekt af ginkgo biloba inden for kardiovaskulære sygdomme, og der foreligger kun et randomiseret human studie, som er udkommet neutralt. Herudover foreligger der dyreeksperimentelle studier, som er hypotese-generende (evidensniveau 5, rekommandation C).

## Ginseng

Ginseng er omtrent lige så udbredt som ginkgo biloba. I USA er brugen ca. halveret fra 2007 til 2012, hvor ca. 1,4 millioner amerikanere brugte naturlægemidlet (NIH – National Center for Complementary and Integrative Health). I Asien er den hyppigst anvendte ginseng rod panax notoginseng. Den er blevet brugt i mere end 400 år i den traditionelle kinesiske medicin, og i Kina bliver der årligt solgt ca. 5000 tons.<sup>18</sup>

## Indikation

Ginseng bliver markedsført til en lang række tilstande og sygdomme. I mere end 400 år er ginseng blevet brugt som hæmostase middel, til at styrke immunsystemet, bedre potensen, reducere træthed, dulme stress, give ekstra energi og øge stofskiftet. Mere specifikt har det været antydnet at ginseng indenfor kardiovaskulære sygdomme vir-

ker mod arterosklerose, arytmier, myokardiel iskæmi samt har inhibitorisk effekt på ventrikulær remodellering.<sup>19</sup> Dette er dog spekulativt og primært funderet i forskellige dyreeksperimentelle studier, men der foreligger ingen humane studier og ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan understøtte disse teorier. Mere systematisk har man undersøgt om ginseng har gavnlig effekt på forhøjet blodtryk og blodsukker hos diabetikere. I alt 17 randomiserede kliniske undersøgelser har samlet ikke kunnet påvise overordnet effekt på blodtryk.<sup>20</sup> En subgruppe analyse antyder en mulig gevinst hos patienter med diabetes, metabolisk syndrom eller overvægt, ligesom der kunne påvises en trend i retning af effekt i studier med højere baseline blodtryk dog uden signifikant gevinst. I et systematisk review har man fundet en signifikant effekt af ginseng på faste blodsukker hos diabetikere men ikke på HbA1c.<sup>21</sup>

## Virkningsmekanisme

Det virksomme stof i ginseng menes at være glycosider kaldet ginsenosider, som findes i mere end 80 forskellige varianter.<sup>18</sup> Den præcise cellulære virkningsmekanisme er ikke klarlagt, men forskellige dyreeksperimentelle studier har vist, at ginsenosider kan nedsætte niveauet af forskellige proinflammatoriske mediatorer og markører herunder troponin I, TNF- $\alpha$ , interleukiner, Crp og NF- $\kappa$ B. Det er vist, at ginsenosider kan nedsætte aggregeringen af makrofager (skumceller) samt nedsætte optagelsen af oxideret LDL partikler bl.a. via en hæmning af Ca<sup>2+</sup> influksen til cellen. Flere dyreeksperimentelle studier har vist, at ginsenosider har positiv effekt på lipidstofskiftet, men mekanismen er uklar.<sup>18</sup> Ginsenosider er også vist at kunne relaxere koronararterier på endotheliale niveau ved at øge NO produktionen.<sup>22</sup>

## Interaktioner

Det er vist at Ginseng kan inducere aktiviteten af leverens cytokrom P-450 system særligt subsystemet CYP3A.<sup>23</sup> Der er en lang række lægemidler som metaboliseres af dette subsystem herunder flere calciumantagonister, benzodiazepiner, cytostatika, statiner og den ene isomere form af warfa-





rin. Effekten af disse lægemidler vil således kunne forventes at være lavere ved en given dosis ved co-administration af ginseng, og særligt sammen med warfarin kan dette blive et problem. Det er vist at co-administration af warfarin og ginseng nedsætter warfarin-koncentrationen såvel som peak INR niveau uafhængigt af warfarin dosis.<sup>24</sup>

## Bivirkninger

Ginseng bliver generelt betragtet som et sikkert naturlægemiddel, og der foreligger ingen systematiske rapporter om opbobling af specifikke bivirkninger. Overdreven brug op til 15 g pr. dag kan dog resultere i »ginseng abuse syndrome« (GAS), hvor sandsynlige reaktioner er hypertension, nervøsitet, irritabilitet, diarre, hududslæt og søvnbesvær.<sup>25</sup> Ydermere er der rapporteret mydriasis, akkommodationsproblemer og svimmelhed ved høje doser.<sup>26</sup>

## Evidensniveau

Evidensniveauet for effekten på arterosklerose, arytmier, myokardiel iskæmi og ventrikulær remodellering er evidensniveau 5, og anvendelsen af ginseng til disse indikationer kan derfor ikke anbefales. For effekten på hypertension ligger på evidensniveau 1a, men med rekommandation D.

## Q10

Co-enzym Q10 har været på markedet i mange år, og effekten som primær og sekundær profylakse af hjertekarsygdom er undersøgt i en lang række randomiserede placebokontrollerede studier samt i observationelle studier.

## Indikation

Der foreligger data, som tyder på en gavnlig effekt af co-enzym Q10 i behandlingen af hjertesvigt. I en metaanalyse af 13 små randomiserede forsøg var co-enzym Q10 associeret med ca. 4% forbedring af hjertets pumpefunktion (EF).<sup>27</sup> I et af de største og seneste studier på området, Q-SYMBIO studiet, blev 420 patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt (NYHA klasse III-IV) og nedsat EF randomiserede til enten co-enzym Q10 eller placebo.<sup>28</sup> Studiet fandt ingen

forskel i effekt i NYHA klasse, 6 minutters gang test og NT-proBNP niveauer efter 16 uger, men derimod reducerede co-enzym Q10 risikoen for et komposit endepunkt af kardiovaskulær død, første indlæggelse med hjertesvigt eller mekanisk assist device/hjertetransplantation inden for 2 år med omkring 50%. Selvom disse resultater er lovende, var der en række begrænsninger ved studiet, som gør at resultaterne skal tolkes med forsigtighed. Fundene er endnu ikke blevet reproduceret, og studiet strakte sig over 8 år, 9 lande og 17 centre, hvilket må mistænkes at påvirke populationens homogenitet. Det er således for tidligt ud fra et enkelt studie at kunne rekommandere Q10 til hjertesvigtspatienter.

Anvendelsen af Q10 har også været undersøgt som primær profylakse af kardiovaskulær sygdom. I det svenske KiSel10 studie blev 443 personer mellem 70-88 år inkluderet og gruppen, der fik behandling med kombinationen af co-enzym Q10 og selenium, havde en ca. 50% nedsat kardiovaskulær mortalitet sammenholdt med placebo-gruppen efter både 5 år og 10 år.<sup>29,30</sup>

Co-enzym Q10 har ikke vist nogen sikker virkning inden for behandlingen af iskæmisk hjertesygdom, atrieflimren, statin-associerede muskelsmerter eller hypertension.

## Virkningsmekanisme

Coenzym Q-10 er et lipofilt molekyle der faciliterer produktionen af ATP i mitokondrierne, og desuden har præparatet en antioxidantisk og membranstabiliserende virkning. Co-enzym Q10 findes naturligt i kroppen og kan tillige tilføres via kosten.

## Interaktioner

Selvom evidensen er begrænset og ikke entydig, formodes en kompetitiv antagonisme mellem co-enzym Q10 og warfarin, hvilket kan medføre en nedsat effekt af warfarin grundet co-enzym Q10's K-vitamin lignende egenskaber.

Selvom det har været fremført at brug af statinbehandling nedsætter kroppens Q10-depoter, tyder det ikke på, at der er en prognostisk betydning af lavt Q10 niveau ved statinbehandling.

## Bivirkninger

Der foreligger ikke solid dokumentation på området, men synes ikke at være en øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger forbundet med behandling med co-enzym Q10. Generelt er prævalensen af bivirkninger er lav. I sjældne tilfælde kan co-enzym Q10 være associeret med gastrointestinale gener, svimmelhed, hovedpine samt et malkulopapuløst udslæt.

## Evidensniveau

Generelt er evidensniveauet relativt begrænset, men den mest lovende evidens findes inden for behandlingen af patienter med symptomatisk kronisk hjertesvigt og reduceret EF (evidensniveau 2b, rekommandation B).

## Røde gær ris (Red yeast rice – Khao Deng)

Røde gær ris er det fermenterede produkt af *Monascus purpureus* (rødt gær) dyrket på hvide polerede ris. Røde gær ris har i mange år været anvendt i det østasiatiske køkken til konservering og farvning af mad (f.eks. rød Peking and) og til risvin. Røde gær ris har ligeledes i mange år været et traditionelt kinesisk naturlægemiddel, som er kendt for at kunne sænke LDL kolesterol.<sup>31</sup>

## Indikation

Røde gær ris kan forsøges hos patienter med hyperkolesterolemie, som ikke kan tåle statinbehandling eller højdosis statinbehandling, og som derfor ikke har opnået deres behandlingsmål. Flere studier har vist, at røde gær ris kan anvendes til patienter som på traditionel statinbehandling har bivirkninger, såsom myalgier, gastrointestinale bivirkninger, og forøgede transaminaser. European Food Safety Authority har ud fra litteraturen vurderet at, et dagligt indtag af 10 mg monacolin K fra røde gær ris medfører op til 20 % fald i LDL kolesterol og bidrager til at opnå et normalt LDL-kolesterol. EAS/ESC skriver i den seneste guideline fra 2016, at man til udvalgte patienter, som ikke tåler konventionel behandling, kan overveje et kosttilskud med røde gær ris.<sup>32</sup> Kosttilskud med røde gær ris må aldrig erstatte den medicinske behandling



med lipidregulerende midler, men historisk set tyder meget imidlertid på at en reduktion i LDL kolesterol altid har en gavnlige effekt.

## Virkningsmekanisme

Røde ris indeholder mange stoffer, herunder umættede fedtsyrer og monacoliner. Monacoliner inhiberer HMG CoA reductase, som er involveret i kolesterol syntesen. Mere end 13 forskellige monacoliner er blevet isoleret fra røde ris, hvoraf monacolin K kemisk er identisk med Lovastatin.<sup>33</sup>

Effekten af Røde ris er usædvanligt velundersøgt i mange studier, herunder flere randomiserede kliniske studier. Effekten er bedst dokumenteret hos patienter, som ikke tidligere har haft myokardieinfarkt eller har væsentlig anden komorbiditet.

I en nyere undersøgelse fra Lipidklinikken i Oslo undersøgte man effekten af 2,4 gram røde ris ved brug af præparatet HypoCol overfor placebo i et randomiseret placebo-kontrolleret studie. Undersøgelsen viste et signifikant fald i LDL-kolesterol på 23 % og i total kolesterol på 15,5 % i forhold til placebo efter 16 ugers behandling og præparatet var veltolereret.<sup>34</sup>

Produktet ArmoLIPID Plus, der indeholder 3 mg monacolin pr. tablet, er undersøgt i en meget stor italiensk randomiseret og kontrolleret multicenter undersøgelse.<sup>35</sup> I alt 1.751 personer blev randomiseret til kostintervention (K) eller kostintervention med et supplement af en tablet ArmoLIPID Plus (K+A) og efter 16 uger så man et fald i total kolesterol på 9,4 % i K gruppen mod 19,1 % i K+A gruppen. Tilsvarende sås fald i LDL kolesterol på henholdsvis 10,8 % og 23,5 % i de to grupper. Også HDL-kolesterol og plasma triglycerid blev signifikant forbedret. ArmoLIPID Plus indeholder også en række andre tilskud i form af berberis, policosanol, folsyre, Coenzym Q10 og astaxanthin, som producenten tilskriver en række positive egenskaber, som er velkendte men ikke videnskabeligt begrundede.

I en enkelt randomiseret og kontrolleret undersøgelse af patienter med iskæmisk hjertesygdom fra Kina, hvor man anvendte et specielt oprenset ekstrakt af røde gær ris fandt man en reduktion af nye kardiovaskulære hændelser på 45 %; men disse resultater kan næppe overføres til de eksisterende kosttilskud i Danmark.<sup>36</sup>

## Interaktioner

Interaktioner er ikke velundersøgt.

## Bivirkninger

Der er ikke rapporteret væsentligt flere bivirkninger blandt patienter behandlet med røde gær ris sammenlignet med patienter behandlet med statin eller placebo. Kombinationsbehandling med statin og røde gær ris kan potentielt føre til flere bivirkninger, om end dette ikke er dokumenteret.

De kardiovaskulære bivirkninger anses generelt for at være mindre eller på linje med almindelig statin behandling.

En af de væsentligste problemstillinger ved røde ris som naturlægemiddel er, at koncentrationen af monacolin K varierer meget imellem de enkelte præparater. Et amerikansk studie har specifikt sammenlignet 28 forskellige mærker med røde ris, og fandt, at der i 2/28 intet monacolin K var. I de resterende 26 mærker svingede koncentrationen 60-fold, med en koncentration på mellem 0,09 og 5,48 mg pr 1.200 mg røde ris.<sup>37</sup>

En amerikansk artikel gør opmærksom på, at der i udvalgte produkter med røde gær ris er fundet spor af det nefrotoksiske mycotoxin Citrinin, insecticider og pesticider.<sup>38</sup>

## Evidensniveau

Evidensniveauet for den LDL sænkende effekt er højt (evidensniveau 2, rekommandation A), mens reduktion i kardiovaskulære hændelser ikke er dokumenteret.<sup>34</sup>

## Capsaicin

Capsaicin er den naturligt forekommende kemiske komponent i chili-frugter, som giver dem deres karakteristiske stærke og skarpe smag. Capsaicin forhandles som flydende ekstrakt, tabletter, kapsler, pulver, te og er bredt tilgængeligt på apoteker, i helsekostforretninger, i internethandlen samt i mange almindelige supermarkeder. Specifikke doser af det aktive stof er ofte enten ikke angivet, eller er angivet som mg knust chili/chilipulver med ukendt koncentration af capsaicin.

## Indikation

Stoffet markedsføres som godkendt læge-

middel til behandling af perifere neuropatiske smerter i form af kutan plaster. Som naturlægemiddel og kosttilskud markedsføres capsaicin som havende følgende gunstige kardiovaskulære og metaboliske virkninger: Fedt/kalorieforbrændende, blodfortyndende, blodtryksænkende, kolesterolnedsættende samt havende anti-inflammatorisk virkning og være blodsukkersænkende ved diabetes.

Et studie med 34 deltagere randomiseret til diæt med/uden capsaicin viste i væsentligst træk ingen signifikant forskel mellem grupperne på en række metaboliske endepunkter.<sup>39</sup> En meta-analyse af forsøg med capsaicin som middel til vægttab viste, at et indtag på minimum 2 mg capsaicin i forbindelse med et måltid effektivt reducerede det samlede kalorieindtag.<sup>40</sup>

## Virkningsmekanisme

Capsaicin er en stærkt selektiv TRPV1-nociceptoragonist (vanilloid receptor subtype 1). Ved lokal eksponering for capsaicin aktiveres TRPV1-udtrykkende nociceptorer, hvilket medfører et inflammatorisk respons med en stikkende/brændende fornemmelse samt let ødem og erytem på grund af frigivelse af vasoaktive neuropeptider. Efter længere tids eksponering for capsaicin desensibiliseres nociceptorerne, hvilket udgør den smertelindrende virkningsmekanisme ved neuropatiske smerter.<sup>41</sup> Ved oral optagelse har capsaicin en høj absorption omkring 94% og opnår maksimal plasmakoncentration på 45 minutter.<sup>41,42</sup> De foreslåede virkningsmekanismer ved systemisk indtagelse er bedst belyst i dyremodeller. Hos mus er der ved systemisk eksponering for capsaicin blandt andet observeret øget plasma katekolamin-koncentration resulterende i aktivering af det sympatiske nervesystem med termogenese og øget energiforbrug til følge.<sup>41,43</sup> Sympatikus-aktiveringen fremmer også lipid-oxidation og reducerer fødeindtag, herunder saltindtag.<sup>43,44</sup> Capsaicin-supplement til overvægtige mus har påvist en reduktion i faste blodglukose og plasma triglycerider.<sup>44</sup> TRPV1-receptoren er udbredt i sensoriske nerveender i myokardiet samt i vaskulære endothelceller og er involveret i nociception fra hjertet ved angina pectoris.<sup>44</sup> Aktivering af TRPV1-receptor har muligvis også en kardioprotektiv effekt ved iskæmi/





reperfusionsskader, idet TRPV1-knockout mus er påvist at udvikle større infarkter.<sup>45</sup> TRPV1-receptor-aktivering kan stimulere frigivelsen af vasoaktive neuropeptider som, afhængigt af den fysiologiske tilstand, kan virke både vasodilaterende og vasokontraherende og muligvis forbedre endothelcellefunktionen.<sup>42, 44, 46</sup> In vitro hæmmer capsaicin thrombocyt-aggregation. Mekanismen for dette er dårligt beskrevet, men menes at være uafhængig af TRPV1-receptoraktivering.<sup>44</sup>

## Interaktioner

Der er ikke beskrevet lægemiddelinteraktioner for capsaicin i den gennemgåede litteratur.

## Bivirkninger

Der er beskrevet case rapporter om koronar vasospasme og akut myokardieinfarkt (AMI) som følge af kutant appliceret capsaicin. For præparatet Qutenza er der registreret ikke almindelige kardiovaskulære bivirkninger (0,1-1%) i form af 1. grads AV-blok, hypertension og perifere ødemer. Der er få rapporter om AMI/hjertestop efter indtagelse af meget stærke chili.<sup>47</sup>

Der er ikke beskrevet andre sikkerhedsproblematikker for indtagelse oral capsaicin som naturlægemiddel.

## Evidensniveau

Der kunne ikke findes dokumenteret kardiovaskulær virkning eller bivirkning af naturlægemidler med capsaicin. Talrige in vitro forsøg og dyreeksperimenter underbygger en række gunstige kardiovaskulære og metaboliske virkningsmekanismer ved systemiske capsaicin. Oralt indtag af capsaicin er overvejende beskrevet som ufarligt. Der er mangel på humane forsøg og i særdeleshed randomiserede forsøg med systemisk capsaicin.

Samlet set er der ikke evidens for hverken at anbefale eller fraråde naturlægemidler med capsaicin i kardiovaskulær/metabolisk forebyggelse eller behandling. Evidensniveau vurderes at være 5, rekommandation D.

## Grøn Te

Te er en populær drik verden over, og flere studier har gennem tiden forsøgt at vise teens gode egenskaber for det generelle helbred. Grøn te stammer oprindeligt fra Kina og har længe været kendt som en drik med helbredende effekt. Grøn te fremstilles af planten *Camellia Sinesis* og har et højt indhold af en række biologisk aktive fytoke-mikalier (f.eks. katekiner, teaflaviner og tan-niner) med antimikrobial-, antioxidant- og antiinflammatorisk egenskaber. Grøn te er desuden kilde til diverse vitaminer og miner-aler, heriblandt vitamin C, vitamin B, mag-nesium, zink og fluor.

## Indikation

Grøn te anses for at have en sundheds-fremmende effekt og flere In vitro- og dyreforsøg indikerer, at grøn te blandt andet kan være medvirkende til at reducere risikoen for cancer, infektioner og kardio-vaskulære sygdomme.<sup>48</sup> Endvidere menes teen at opretholde kolesterol- og blodsuk-kerniveauet og har gunstig effekt på blod-trykket.<sup>49-51</sup> De kliniske og epidemiologiske studier om grøn tes indvirkning på hjerte-karsygdomme har derimod givet diverge-rende resultater og vurderes som af lavere kvalitet.<sup>50, 52, 53</sup>

## Virkningsmekanisme

Overskud af frie radikaler (ROS), inflammation, åreforkalkning, fedme og diabetes er medvirkende årsag til en række sygdomme, herunder kardiovaskulære sygdomme. Grøn te har et højt indhold af de såkaldte kateki-ner, blandt andet epigallokatekin (ECG) og epigallokatekin-3-gallat (EGCG), der i eks-perimentelle studier har vist sig at ødelægge frie radikaler, inhibere inflammation, samt forbedre insulin receptor sensitivitet og re-ducere det samlede lipid niveau i blodet.<sup>54, 55</sup> Randomiserede kliniske studier har derimod vist at grøn te/katekiner ikke har signifikant effekt på blodtrykket, kolesterol-niveauet og åreforkalkning.<sup>50, 53, 54</sup> De få studier, der viser en beskeden effekt af grøn te på reduktion af de klassiske kardiovaskulære risikofakto-rer, er udelukkende udført i Kina eller Japan på selekterede populationer med kort fol-low-up tid. De fleste af disse studier sponso-

ret af medicinalindustrien og er præget af statistisk heterogenitet.

## Interaktion

Evidensen er begrænset og ikke entydig, men enkelte case-baserede studier har in-dikeret at indtag af store mængder grøn te kan medføre nedsat effekt af warfarin, ro-suvastatin, og nadolol, samt øget effekt af simvastatin og nicardipine.<sup>53 56</sup>

## Bivirkninger

Grøn te anvendt som kosttilskud eller an-vendt i empiriske mængder kan forårsage en række bivirkninger såsom kvalme, diarré, opkastning, forhøjet blodtryk, eller hjerte-banken.<sup>54</sup>

Personer med lav koffein tolerance kan opleve kvalme, nervøsitet, samt hjerteban-ken. Endvidere kan nogle reagere allergisk overfor grøn te.

## Evidensniveau

Evidensniveauet for en gavnlig effekt af grøn te på kardiovaskulære sygdomme er rela-tivt begrænset og uden klinisk betydning (evidensniveau 5, rekommandation D). Der-udover har enkelte studier indikeret en mild til moderat interaktion mellem overforbrug af grøn te og en række kardiovaskulære far-maka, hvorfor indtag af store mængder grøn te ikke kan anbefales.

## Ingefær

Videnskabeligt artsnavn: *Zingiber officinale* (Rhizoma Zingiberis er den tørre rhizome of *Zingiber officinale*)

Ingefær har i årtusinder været brugt som medicin i de asiatiske, indiske samt arabi-ske urtetraditioner for forskellige tilstande som mavesmerter, forkølelse, svimmelhed og gigt. Ingefær indeholder flere forskel-lige stoffer, hvis proportion afhænger af oprindelsesland og om ingefær er frisk eller tørret. De phenoliske stoffer som gingeroler, shogaoler og paradoler er ansvarlige for ingefærs bioaktiviteter.

## Indikation

Ingefær bliver primært anvendt ved kvalme



og opkastning.<sup>57-59</sup> Der er god evidens for ingefær virker profylaktisk og har effekt på de gastrointestinale symptomer af kinetose og søsyge.<sup>60</sup> I en dobbeltblind randomiseret cross-over trial, behandlede oral administration af pulveriseret ingefær (250 mg, 4 gange dagligt) effektivt graviditetskvalme og opkastning.<sup>61</sup> Ligeledes har studier vist at ingefær er et effektivt middel mod postoperativ kvalme og opkast, endnu bedre end metoclopramid.<sup>62, 63, 64</sup> Lignende resultater er fundet for kvalme i forbindelse med kemoterapi. Ingefær benyttes desuden til behandling af milde gastrointestinale gener, herunder oppustethed og flatulens.<sup>19</sup>

I et randomiseret, dobbeltblind, placebo-kontrolleret studie med 64 type 2 diabetespatienter forøgede 2 g ingefær dagligt i 8 uger insulin-sensitiviteten, og mindskede triglycerider og LDL (men ingen effekt på Hb1Ac og plasma glukose).<sup>65</sup> I et andet lille dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie (70 patienter med type 2 diabetes) forbedrede 1,6 g ingefær dagligt i 12 uger insulin-sensitiviteten, sænkede plasma-glukose, HbA1c, triglycerider og total kolesterol såvel som inflammationsmarkører CRP og PGE2. Der var ingen effekt på LDL og HDL.<sup>66</sup> Ligeledes var 3 g ingefær dagligt i 8 uger effektivt til at reducere plasma glukose og HbA1c hos 88 diabetikere sammenlignet med placebo.<sup>67</sup> Et andet lille klinisk studie hos 40 patienter med hyperlipidæmi fandt, at 3 g ingefær dagligt i 45 dage formindskede triglycerider og total kolesterol, herunder LDL sammenlignet med placebo.<sup>68</sup> Hos dialysepatienter synes den hypoglykæmiske effekt af ingefær at være endnu kraftigere, idet den opstår ved lavere doser og på kortere tid.<sup>69</sup> I modsætning til disse studier fandt Bordia et al. at 4 g ingefær dagligt i 3 måneder ikke påvirkede plasma lipider og glukose.<sup>70</sup> Effekterne på diabetes type 2 synes at forekomme når ingefær tages over en længere periode og er dosisafhængige. Ingefær synes at have en effekt på blodtryk og flere mekanismer er blevet foreslået.<sup>71</sup> Et studie med diabetikere viste dog kun en beskedent nonsignifikant effekt af 3 g ingefær dagligt i 8 uger.<sup>72</sup>

Et observationelt studie fra Kina fandt, at ingefær forbrug var associeret med lavere prævalens af hypertension og iskæmisk hjertesygdom, men ikke diabetes og hyperlipidæmi.<sup>73</sup>

Virkning på slidgigt er ligeledes tvivlsom.<sup>74</sup>

## Virkningsmekanisme

Ingefær udøver sin effekt i gastrointestinal kanal ved at øge gastrisk motilitet ved hæmning af kolinerge (M3) og serotonerge receptorer (5-HT3 og 5-HT4) samt med adsorption af toksiner og syrer.

Ingefær tilskrives både antiinflammatoriske og antioxiderende effekter.<sup>71</sup> Vedrørende den antioxiderende virkning synes ingefær at fungere lige som ascorbinsyre via opfangelse af frie radikaler og forøgelse af antioxiderende enzymer.<sup>71</sup> In vitro-undersøgelser og dyreforsøg har vist, at en lang række af ingefærs komponenter hæmmer produktionen af reaktive oxygenarter (ROS) og lipidperoxidation samt med fremmer produktionen af flere forskellige antioxidant enzymer i et dosisafhængigt mønster.<sup>75</sup> Det ser ud som om, at tørret ingefær besidder den stærkeste antioxidantaktivitet. De ingefærs anti-inflammatoriske egenskaber skyldes hæmningen af cyclooxygenase, lipoxygenase og thromboxansyntase i arachidonsyre-kaskaden som fører til et fald i dannelsen af prostaglandiner og leukotriener samtidigt øger ingefær niveauet af prostacyclin. En retrospektiv undersøgelse hos mennesker med muskulo-skeletale smerter viste en anti-inflammatorisk dosisrelateret effekt med en minimum effektiv dosis på 1 g dagligt. En undersøgelse i Kina rapporterede gode effekter (lindring af smerter, fald i ledets hævelse og forbedring eller opsving i ledfunktion) af injektioner af 5-10% ingefærekstrakt på 113 patienter med reumatiske smerter og kroniske lændesmerter.

Et studie med hypertensive patienter påviste en synergistisk virkning af ingefær og nifedipin på blodpladers aggregation.<sup>76</sup>

I de senest år har flere studier påvist at ingefær synes at hæmme væksten af forskellige bakterier, svampe og vira via undertrykkelsen af bakteriel biofilm-dannelse, ergosterol-biosyntese og viral tilknytning og internalisering.<sup>75</sup>

## Interaktioner

En kasuistik har påvist en stigning i INR og næseblødning ved brug af warfarin og phenprocoumon sammen med ingefær. Et kontrolleret randomiseret studie med 24

patienter har dog ikke fundet interaktion mellem warfarin og ingefær. Der forligger ingen undersøgelser, som beskriver ingefærs påvirkning af warfarins kinetik i steady-state koncentrationer.<sup>30, 77, 78</sup>

Det er beskrevet at høje doser ingefær (10 g/dag) kan reducere blodpladeaggregation med ca. 30% hos MI-patienter.<sup>70</sup> Der er ingen virkning på blodpladeaggregation ved daglige doser på 4 g eller mindre.<sup>70, 79</sup>

## Bivirkninger

Bivirkninger er meget sjældne og består primært af mildt ubehag fra fordøjelseskanelen (som halsbrand, sure opstød, diarré og irritation i munden), døsigthed og hovedpine. Kontaktdermatitis hos følsomme patienter er også blevet rapporteret. Brugen af ingefær under graviditeten synes ikke at øge risikoen for medfødte misdannelser, dødfødsler/perinatal død, tidlig fødsel.<sup>80</sup> Ingefær er dog kontraindiceret ifm med fødsel pga risiko for postpartum blødninger eller ved tidligere vaginale blødninger, da hæmning af tromboxansyntetase og dermed blodpladeaggregation er beskrevet.<sup>81</sup> Derudover er det ikke anbefalet til børn under 6 år.

## Evidensniveau

WHO klassificerer brugen af ingefær som understøttet af kliniske data for forebyggelse af kvalme og opkast i forbindelse med kinetose, postoperativ kvalme, pernicious opkast i graviditet og søsyge.<sup>64</sup>

Den *US Food and Drug Administration* anerkender ingefær som »safe«, op til 4 g dgl.

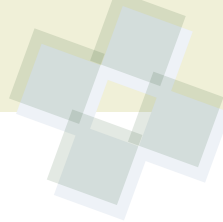
Hvad angår brug i kardiovaskulær sammenhæng har ingefær evidensniveau 4, rekommandation D.

## Perikon

Perikon er også kendt som perikum, Jonannes urt eller »grønne lykkepiller« og udvindes fra planten *hypericum perforatum*. De aktive stoffer i perikon kapsler menes at være bl.a. hyperforin, hypericin og polyphenoler, der kan udvindes fra blade fra *hypericum perforatum*.

## Indikation

Perikon bruges primært ved let til mode-



rate depression eller angst. Et standardiseret ekstrakt af perikon er undersøgt i kontrollerede studier overfor placebo eller almindeligt anvendte antidepressiva som fx SSRI hos patienter med depression. En Cochrane-analyse af 29 kontrollerede studier viste, at perikon havde en bedre antidepressiv effekt end placebo (RR 1,48 (1,23-1,77)), og at perikon var lige så effektiv som og ledsaget af færre bivirkninger end standardbehandling (RR 1,01 (0,93-1,09)).<sup>82</sup> Antallet af personer i studierne fra meta-analysen er mellem 48 og 324 og dosis af perikon varierede mellem 240 and 1800 mg. Follow-up tiden i studierne var mellem 4 to 12 uger og der er således ikke evidens for behandling ud over denne periode.

Det vides heller ikke, om perikon virker ved manio-depressiv sygdom. Der er usikker evidens for effekten ved angsttilstande.<sup>83</sup>

## Virkningsmekanisme

Den antidepressive effekt af perikon kan formentlig tilskrives en hæmmet præsynaptisk optagelse af en række neurotransmittere, herunder serotonin, dopamin og  $\gamma$ -aminosmørsyre.<sup>84</sup>

## Interaktioner

Aktiviteten af leverens cytokrom P-450 system øges (induces) ved indtagelse af perikon. Dette øger omsætningen af de lægemidler der omsættes af dette system (primært isoenzymerne CYP3A4 og CYP2C). Cirka 2/3 af alle lægemidler omsættes af cytokrom P-450 systemet, hvilket betyder, at cirka 2/3 af alle lægemidler potentielt interagerer med perikon. Interaktioner med lægemidler kan både svække aktiviteten eller øge aktiviteten. Følgende liste vedrører medicin der hyppigt bliver anvendt hos hjertepatienter. Effekten svækkes: Digoxin, talinolol, atorvastatin, simvastatin, beta-blokkere, orale antikoagulantia (Både VKA og NOAK), verapamil, nifedipin, ivabradin og omeprazol. Effekten øges: Clopidogrel.<sup>85</sup>

## Bivirkninger

Der er umiddelbart ingen direkte kardiovaskulære bivirkninger ved perikon, men interaktioner med antikoagulantia. Langtidsbivirkninger kendes ikke.

## Evidensniveau

Der er god evidens for effekt på den anvendte indikation, men perikon kan ikke anbefales ved samtidig indtag af kardiovaskulær relateret medicin Evidensniveau 1B, rekommandation D for patienter med kardiovaskulær sygdom.

## Husk (psyllium)

Husk består af Psyllium (*Plantago ovata*; hvide loppefrøskaller). Det er klassificeret som et kostfiber og fås i pulver og kapsel-form.

## Indikation

Psyllium anvendes primært i behandlingen af mavetarm-lidelser, herunder diarre, forstoppelse og irritable tyktarm. Indtagelse af psyllium bevirker også en dosis-respons effekt på visse plasma lipider.<sup>86</sup> Et anbefalet indtag på omtrent 10 g psyllium dagligt (svarende til 2 x 3 måleskeer/10 kapsler)<sup>2,3</sup> medfører en beskedne reduktion af plasma total og LDL kolesterol på henholdsvis 4% og 7%.<sup>4</sup> Psyllium kan således supplere anden diæt og motion som interventioner mod let hyperkolesterolemia.

## Virkningsmekanismer

Psyllium virker, ligesom andre kostfibre, ved at binde vand i primært tyktarmen, enten direkte eller efter bakteriel omdannelse til fedtsyrer med osmotiske effekter.<sup>87</sup> Herved ændres tarmperistaltikken og den gastrointestinale effekt opnås. Den kolesterolsænkende effekt synes at virke ved interaktion med galdesalte, der dannes af kolesterol i leveren og udledes i tarmen. Således mindsker psyllium reabsorberingen af galdesaltene og denne ændring af den enterohepatiske cirkulation af kolesterol leder til et nettotab og dermed en sænkning af plasma total og LDL kolesterol.<sup>87</sup> En anden foreslået mekanisme beror på en nedsat absorption af sukker fra tarmen, hvilket forbedrer det glykæmiske respons på fødeindtag og indirekte nedsætter den endogene kolesterol produktion.<sup>87</sup>

## Interaktioner

Psyllium ændrer, som andre kostfibre, trans-

porttiden for substanser i tarmen og kan derfor potentielt påvirke absorptionen af lægemidler.<sup>88</sup> Dette kan have betydning for lægemidler med snævret terapeutisk interval såsom warfarin og digoxin. Det anbefales derfor at forskyde indtagelsen af psyllium med 1/2-1 time i forhold til indtagelse af disse. Det foreligger dog ikke studier på farmakologiske og kliniske effekter af psyllium indtagelse på absorptionen og plasmakoncentrationen af lægemidler, ligesom der heller ikke er registreret interaktioner mellem psyllium, warfarin eller digoxin i Lægemiddelstyrelsens interaktionsdatabase.

## Bivirkninger

Der er ikke fundet væsentlige sikkerhedsproblematikker ved psyllium indtag i den undersøgte litteratur udover ovennævnte lægemiddelinteraktioner.

## Evidensniveau

Der foreligger et vist evidensniveau (op til 22 randomiserede forsøg og flere metaanalyser) for den beskedne effekt af psyllium på koncentrationen af plasma total og LDL kolesterol.<sup>86, 89</sup>

De fleste forsøg er begrænset i størrelse, og der er stor grad af heterogenicitet. Kohortestudier peger på nogen evidens for at indtagelse af kostfibre generelt er associeret med nedsat risiko for hjertekarsygdom.<sup>90</sup> Der er dog ikke større randomiserede kliniske forsøg til at underbygge disse fund, hvorfor kausalitet ikke kan fastsættes. Desuden omhandler de observationelle studier ofte fibre fra kosten og ikke ekstrakter, hvorfor der ikke nødvendigvis kan ekstrapoleres til psyllium. Samlet set er der ingen evidens for effekt af psyllium på risiko for hjertekarsygdom (evidensniveau 4, rekommandation D). Der foreligger ingen eller ringe evidens for risiko for ændring i en given lægemiddelkoncentration og indtagelsen af psyllium eller andre kostfibre.

## Resveratrol

Der er en J-formet sammenhæng mellem alkoholindtagelse og dødelighed, hvor det nedadgående ben i kurven kan forklares af ethanolens beskyttende virkning mod kardiovaskulær sygdom kombineret med andre



gavnige indholdsstoffer i alkoholiske drikke med størst fokus på resveratrol i vin. Resveratrol er en polyfenol (antioxidant), der findes i bl.a. blåbær, hindbær, soya, peanuts, mørk chokolade og i skallen af røde druer, som anvendes til fremstilling af rødvin. Indholdet i rødvin er imidlertid beskedent (ca. 2-6 mg/L), og biotilgængeligheden er lav. Nogle humane studier har anvendt doser på flere gram pr. dag.

## Indikationer

Resveratrol har i litteraturen været forbundet med positive egenskaber i relation til en lang række sygdomme, herunder type 2 diabetes, Alzheimers sygdom, cancer og kardiovaskulær sygdom.<sup>91, 92, 93-95</sup>

## Virkningsmekanisme

De positive effekter af resveratrol tilskrives en kombination af antioxiderende egenskaber og effekter på inflammation, karelasticitet, blodtryk, endothelfunktion, dyslipidæmi, knogledensitet, apoptose, angiogenese og metastasering. Studier på dyremodeller har rapporteret øget livslængde, hvilket til gengæld ikke er bekræftet i humane studier.<sup>96</sup> En omfattende mængde litteratur på cancerområdet er opsummeret i en nylig oversigtsartikel.<sup>91</sup> Den beskedne evidens på området er bedst hvad angår kardiovaskulær sygdom. En meta-analyse af studier på type 2 diabetes har bl.a. vist effekt på HbA1c og systolisk blodtryk. Den blodtryksænkende effekt er også rapporteret i en anden meta-analyse (med blot 247 individer), hvor høj-dosis resveratrol ( $\geq 150$  mg/d) reducerede det systoliske blodtryk signifikant med næsten 12 mm Hg.<sup>97</sup> Et nyligt randomiseret, placebokontrolleret studie testede effekten af 6 måneders behandling med enten 40 eller 500 mg/dag hos type 2 diabetikere og fandt ingen signifikant effekt på kliniske (fx vægt) og metaboliske (glukose, kolesterol) parametre.<sup>98</sup> En velkendt udfordring ved observationelle humane studier på vin er, at vindrikkere generelt har en sundere livsstil end ikke-vindrikkere.<sup>99</sup>

## Interaktioner

Der er ingen kendte klinisk betydende farmakologiske interaktioner. Ingen oplysninger

på [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk) eller [drugs.com](http://drugs.com). To mindre studier har antydnet en interaktion med henholdsvis metformin og carbamazepin og CYP3A4-substrater.<sup>100, 101</sup>

## Bivirkninger

Flere studier, herunder meta-analysen med fokus på type 2 diabetes<sup>96</sup>, rapporterede bivirkninger på placeboniveau, men et studie på patienter med Alzheimers sygdom fandt, at resveratrol-doser på op mod 2 g/dag var associeret med øget forekomst af kvalme, diarre og vægttab. Gastrointestinale gener blev ligeledes observeret i et fase I studie med doser på 5 g om dagen.<sup>102</sup>

## Evidensniveau

Resveratrol er undersøgt i talrige laboratoriestudier, men der foreligger kun få humane interventionsstudier. Mest interessant er den øgede livslængde i dyremodeller med gærceller, bananfluer, orme, mus og rotter. Der foreligger enkelte randomiserede, placebo-kontrollerede studier på patienter med type 2 diabetes, men der er ikke påvist klinisk betydende effekt af behandling med resveratrol. Overordnet evidensniveau 3a eller lavere og rekommandation D.

## Cannabis

Cannabis er en samlebetegnelse for produkter fra cannabisplanten fx tørrede cannabisblomster, olie, kapsler, tabletter, mundhulespray. Cannabisprodukter udgør de hyppigst anvendte illegale rusmidler i Danmark, og spørgeskemaundersøgelser har vist, at knap 45 % af danskere mellem 16 og 44 år har anvendt hash eller cannabis. Historisk set har udtræk fra cannabisplanten også tidligere haft medicinsk anvendelse og var fra 1850-1942 beskrevet i den amerikanske farmakope. I Danmark har der været et illegalt brug af cannabis blandt patienter med diverse sygdomme, og for at give disse et lovligt alternativ, blev »Forslag til Lov om forsøgsordning med medicinsk cannabis« vedtaget med virkning fra 1. januar 2018. Loven danner grundlaget for den 4-årige forsøgsordning, der startede 1. januar 2018, og giver mulighed for lægelig ordination af cannabisprodukter til medicinsk brug.

## Indikation

De officielle indikationer i forsøgsordningen er:

- ▶ Patienter med neuropatiske smerter, herunder cancersmerter. Det vurderes ikke at være relevant, at behandle med cannabis ved generaliserede smerter, smerter ved inflammatoriske og degenerative ledsygdomme, smerter ved slidgigt og smerter ved knogleskørhed.
- ▶ Patienter med multipel sklerose eller rygmarvsskade og centrale nervesmerter, smertefuld spasticitet eller vandladningsforstyrrelser.
- ▶ Patienter med kvalme og opkast efter kemoterapi.

## Virkningsmekanisme

Cannabis indeholder flere hundrede forskellige stoffer, hvoraf de to mest undersøgte er tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD). THC virker primært ved binding som delvis agonist til de to cannabinoidreceptorer (CB1 og CB2) og er psykoaktivt, mens CBD har ganske lav affinitet for disse og ikke anses for at være psykoaktivt. CBD påvirker en række receptorer, ionkanaler og enzymer, men mekanismen er i øvrigt ikke videnskabeligt funderet. CB1 og CB2 formodes at have betydning for nogle af cannabisvirkninger, men de præcise mekanismer kendes ikke.

CB1 receptorer findes i hjernen og i andre organer f.eks. lunger, lever og nyrer. CB2 receptorer findes ved perifere nerveterminaler, men også i immunsystemet (f.eks. lymfocytter og monocytter i thymus og milt).

## Tilgængelige præparater

Der findes godkendte lægemidler med cannabisudtræk, som kan ordineres med udlæveringstilladelse eller med begrænset udlævering, ligesom alle læger har kunnet skrive recepter på magistret fremstillet THC eller CBD. Herudover findes der produkter, som er del af forsøgsordningen, men der findes ikke studier, der sædvanligvis ligger til grund for en godkendelsesproces. Der gælder dog en række lovmæssige krav til fremstillingsprocessen, og indholdet af de aktive stoffer THC og CBD skal kunne dokumenteres.



## Interaktioner

THC og CBD metaboliseres i leveren af bl.a. CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C19, og der kendes en lang række metabolitter for begge cannabinoider (>80 for THC), heraf også aktive metabolitter.<sup>103</sup> Samtidig behandling med stærke CYP3A4-hæmmere (fx clarithromycin) og inducere (fx rifampicin) og inducere (fx rifampicin) vides at påvirke plasma-koncentrationerne af både CBD og THC. In vitro studier har vist, at THC og specielt CBD kan hæmme flere CYP-enzymmer (fx CYP1A1 og CYP2C19), men den kliniske relevans er dog ikke afklaret.<sup>104</sup> Enkelte studier har vist en klinisk betydende interaktion mellem CBD og benzodiazepinet clobazam samt øgning i plasma-koncentrationer af andre antiepileptika med stigende CBD-dosern<sup>105, 106</sup> THC og flere metabolitter er i udtalt grad bundet til plasmaproteiner, og teoretisk kan dette give anledning til interaktioner med andre lægemidler med høj proteinbinding, men det er ikke undersøgt.<sup>103</sup> Farmakodynamisk interaktion med andre lægemidler der påvirker CNS må forventes.

## Bivirkninger

I en metaanalyse af studier forekom bivirkninger i cannabisgruppen signifikant hyppigere sammenlignet med placebo. Hyppige bivirkninger var svimmelhed, træthed/somnolens, konfusion/forvirring, mundtørhed, gastrointestinale bivirkninger, eufori og hallucinationer.<sup>107</sup> Et nyt studie med CBD-olie har givet mistanke om risiko for leverpåvirkning ved relativt høje doser af CBD og samtidig valproat-behandling.<sup>108</sup> Mht kardiovaskulære bivirkninger, så er der beskrevet takykardi og hypertension. Rygning af cannabis er associeret til neuropsykologiske virkninger med påvirket indlæring, hukommelse, koncentration og opmærksomhed. Hvorvidt disse virkninger i nogle tilfælde kan være blivende og i hvor høj grad dette kan overføres til alle cannabisprodukter er uklart. Formentlig er unge mere udsatte for disse bivirkninger grundet involvering af det endocannabinoide system i den cerebrale udvikling og modning.<sup>109, 110</sup> Langtidseffekterne ved eksponering for medicinsk cannabis er ikke kendte, ligesom afhængighedspotentialet ikke er klart. Et studie med patienter med kroniske smerter fandt, at 10-20% udviklede afhængighed.<sup>111</sup>

## Andet

Der er kontraindikationer for cannabisprodukter ved svær hjerte-karsygdom pga risikoen for kardiovaskulære bivirkninger som takykardi og blodtryksstigning, ligesom der anbefales forsigtighed ved brug hos ældre.

## Evidensniveau

Selv om der er en omfattende videnskabelig litteratur om medicinsk cannabis, findes der kun få kontrollerede kliniske forsøg af tilstrækkelig høj kvalitet og ingen inden for det kardiovaskulære område. Komparator har oftest været placebo. Evidensen for virkning og sikkerhed er dermed yderst begrænset og i de fleste tilfælde utilstrækkelig (evidensniveau 5, rekommandation C).

## Konklusion

I Danmark anvendes naturmedicin hyppigt, og forbruget er fortsat stigende. Naturmedicin og kosttilskud er let tilgængelige, og kan købes uden faglig vejledning og dokumentation. Der foreligger i øjeblikket kun sparsom evidens på området, og studier vanskeliggøres af at præparaterne er tilgængelige i håndkøb og over internettet.

Denne kliniske rapport viser, at naturmedicin kan give kardiovaskulære bivirkninger og ved interaktioner påvirke den lægeordnede kardiovaskulære medicin. Læger bør have øget fokus på patienternes forbrug af naturlægemidler som en del af medicinenemgangen. Der ligger en stor opgave som læge i at uddanne patienterne til at være varsomme med naturlægemidler, der oftest anses som sikre og effektive produkter. Kardiologer skal have særlig fokus på Ginkgo biloba, der øger blødningstendensen ved samtidig AK-behandling, samt Ginseng og Q10 der hæmmer effekten af warfarin. Capsaicin kan fremprovokere koronar spasmer. Ydermere kan Perikon øge (inducere) cytokrom P-450 aktiviteten, hvilket kan påvirke omsætningen af et stort antal lægemidler, herunder antiarytmika, orale antikoagulantia og betablokkere. I forlængelse af rapporten vil skrivegruppen udarbejde en patientfolder, som et værktøj til at informere patienterne om risikoen ved at tage naturlægemidler sammen med kardiovaskulær medicin.

## Patientens perspektiv

### Baggrund

I Hjerteforeningens Rådgivning arbejder der sygeplejersker, kliniske diætister, fysioterapeuter, psykologer og socialrådgiver.

I 2018 blev vi bl.a. via Hjertelinjen kontaktet af godt 12.500 personer, derudover afholder vi foredrag, temamøder o. lign. om sygdom, kost, behandling osv., i hele Danmark.

Foredrag om kosttilskud og naturlægemidler er der altid stor interesse for.

En ældre medlemsundersøgelse i Hjerteforeningen fra 2005 har vist, at ca. halvdelen af alle hjerte-kar-patienter tager kosttilskud eller naturlægemiddel.

I Hjerteforeningens Rådgivning spørger vi ikke systematisk ind til brugen af kosttilskud og naturlægemidler. Rådgivningen tager udgangspunkt i patienternes behov.

Ved kostsamtaler spørger diætisterne altid ind til brugen af kosttilskud og naturlægemidler.

### Hvorfor ønsker patienterne at tage kosttilskud eller naturlægemidler?

Patienter kan være meget motiveret for at tage en eller flere former for kosttilskud eller naturlægemidler, begrundelsen er ofte, at de har oplevelsen af, at tage et større ansvar for egen sygdom, måske bremse udviklingen i sygdommen, en genvej til sundhed og kompensere for det de selv vurderer de ikke får gjort i tilstrækkelig grad. Fx vil de tage fiskeolie, fordi de ikke får spist nok fisk eller spiser magnesiumtilskud fordi de ikke spiser nok fuldkorn og grønt osv.

Derudover nævnes ofte bivirkninger ved den lægeordnede medicin som begrundelse, det kan være oplevede bivirkninger eller bivirkninger de frygter at få ved lægeordneret medicin og derfor er der et ønske om at tage kosttilskud/naturlægemidler i stedet, fx statiner, som patienterne forsøger at erstatte med røde gærris, Q10 og fiskeolie. Patienterne kan opleve, at der ikke er lydhørhed hos lægen, når samtalen drejer sig om bivirkninger, og det kan forstærke deres ønske om, at vælge at tage et kost-





tilskud/naturlægemediel. Mange patienter har den opfattelse, at kosttilskud/naturlægemedier ingen bivirkninger har og derfor er bedre for dem end lægeordineret medicin.

En del har ofte flere diagnoser, og vil i den forbindelse gerne undvære noget af den lægeordinerede medicin de får. De har den opfattelse, at hvis de tager et kosttilskud/naturlægemediel behøver de mindre lægeordineret medicin eller kan supplere behandlingen til det bedre ved, at tage et kosttilskud/naturlægemediel.

Patienterne har sjældent viden om, at kosttilskud/naturlægemediel måske kan forstærke eller modvirke den lægeordinerede medicinske behandling.

Vi oplever også i perioder en øget interesse for præparater, der bliver reklameret meget for i TV fx Vitaepro, som lover bedring og lindring af diverse symptomer. Patienterne ønsker en dialog om, hvordan præparaterne kan gavne deres situation.

## Hvorfor henvender patienterne sig til Hjertereforeningens Rådgivning?

Patienternes henvendelser til Hjertereforeningens Rådgivning om kosttilskud/naturlægemedier kan ofte være på baggrund af, at egen læge ikke har tilstrækkelig viden om kosttilskud/naturlægemedier og måske fråråder det på den baggrund eller synes det er overflødig og/eller ikke har tid til, at tale med patienterne om deres ønsker om at tage et præparat.

Enkelte patienter oplever også, at få »skæld ud« af lægen, hvis de ytrer ønske om, at tage et kosttilskud/naturlægemediel, som lægen mener er uvirksomt og de henvender sig til os for, at få sparring om bl.a. præparat og dosis.

## Rådgivningen i Hjertereforeningens Rådgivning

I Hjertereforeningens Rådgivning opfordrer vi altid patienterne til at tage kontakt til deres læge, så hun/han er orienterede om, hvad patienterne tager af kosttilskud/naturlægemedier. Dialogen giver mulighed for, at lægen kan vejlede om eventuel uhensigtsmæssig påvirkning i forhold, til at forstærke eller modvirke den øvrige medicinske behandling og dermed sikre patienten den bedste be-

handling. Ligesom der kan være forholdsregler ved operation eller narkose, som kan være relevante for patienten at vide.

Nogle patienter har den opfattelse, at når lægen ikke spørger ind til brugen af kosttilskud/naturlægemedier, er det ikke relevant at informere lægen om brugen af det og som tidligere skrevet har patienterne sjældent viden om, at kosttilskud/naturlægemediel måske kan påvirke den lægeordinerede medicinske behandling.

Desuden spørger vi ofte ind til, hvad de ønsker, at få ud af brugen af kosttilskuddet/naturlægemediet, nogle henvender sig, fordi de har fået det anbefalet af en nabo/familie og er selv i tvivl om hvordan og i hvilken dosis det gavner deres behandling. Vi siger også, at de skal være opmærksom på evt. overdosering, hvis de tager flere præparater på én gang og at der evt. kan komme bivirkninger og allergiske reaktioner ved brugen af præparatet.

Rådgivningen kan ofte ende med, at patienten selv kommer i tvivl om hvorvidt et givent præparat er gavnligt for patientens diagnose og behandling og derfor måske aldrig får begyndt, retter dosis til eller helt stopper brugen af præparatet.

Vi opfordrer også til, at patienterne læser på Hjertereforeningens hjemmeside, hvor der findes en gennemgang af hyppigt anvendte kosttilskud/naturlægemedier.

## Patienternes ønsker til lægen

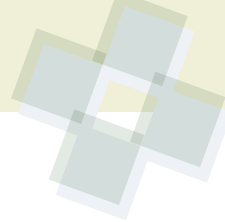
Mange patienter giver udtryk for, at de ønsker en sparring med lægen, at lægen spørger ind til brugen af kosttilskud/naturlægemedier – i forhold til deres sygdom, præparat, dosis, effekt i forhold til lægeordineret medicin eller hvis de skal igennem en operation.

De ønsker ikke nødvendigvis, at lægen er enig i deres valg, men at lægen hjælper med at afklare eventuelle problemer og risici, således at de kan træffe en beslutning på et velinformeret grundlag

## Referenceliste

1. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:515-525
2. de Souza Silva JE, Santos Souza CA, da Silva TB, Gomes IA, Brito Gde C, de Souza Araujo AA, de Lyra-Junior DP, da Silva WB, da Silva FA. Use of herbal medicines by elderly patients: A systematic review. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2014;59:227-233
3. Stjernberg L, Berglund J, Halling A. Age and gender effect on the use of herbal medicine products and food supplements among the elderly. *Scandinavian journal of primary health care*. 2006;24:50-55
4. Pugl A, Gallo E, Vannacci A, Lapi F, Firenzuoli F. Herbal remedies in hospital setting: An Italian explorative survey among physicians and patients on knowledge and use. *Internal and emergency medicine*. 2011;6:575-576
5. Djuv A, Nilsen OG, Steinsbekk A. The co-use of conventional drugs and herbs among patients in norwegian general practice: A cross-sectional study. *BMC complementary and alternative medicine*. 2013;13:295
6. De Caterina R. N-3 fatty acids in cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*. 2011;364:2439-2450
7. Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *Journal of clinical lipidology*. 2017;11:1152-1160 e1152
8. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G, Gissi HFI. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the gissi-hf trial): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-1230
9. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT, Jr., Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, Investigators R-I. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *The New England journal of medicine*. 2019;380:11-22
10. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2009;136:4-16
11. Gao LG, Cao J, Mao QX, Lu XC, Zhou XL, Fan L. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013;226:328-334





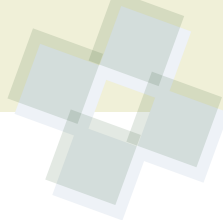
12. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: Metaregression analysis of randomized trials. *Journal of hypertension*. 2002;20:1493-1499
13. Schmidt EB, Sorensen LS, Andreassen JJ. *Ugeskrift for læger*. 2017;179
14. Ernst E. The efficacy of herbal medicine--an overview. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2005;19:405-409
15. Kuller LH, Ives DG, Fitzpatrick AL, Carlson MC, Mercado C, Lopez OL, Burke GL, Furberg CD, DeKosky ST, Ginkgo Evaluation of Memory Study I. Does ginkgo biloba reduce the risk of cardiovascular events? *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2010;3:41-47
16. Li W, Luo Z, Liu X, Fu L, Xu Y, Wu L, Shen X. Effect of ginkgo biloba extract on experimental cardiac remodeling. *BMC complementary and alternative medicine*. 2015;15:277
17. De Smet PA. Herbal remedies. *The New England journal of medicine*. 2002;347:2046-2056
18. Liu J, Wang Y, Qiu L, Yu Y, Wang C. Saponins of panax notoginseng: Chemistry, cellular targets and therapeutic opportunities in cardiovascular diseases. *Expert opinion on investigational drugs*. 2014;23:523-539
19. Sun Y, Liu Y, Chen K. Roles and mechanisms of ginsenoside in cardiovascular diseases: Progress and perspectives. *Science China. Life sciences*. 2016;59:292-298
20. Komishon AM, Shishtar E, Ha V, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Jovanovski E, Ho HV, Duvnjak LS, Vuksan V. The effect of ginseng (genus panax) on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of human hypertension*. 2016;30:619-626
21. Shishtar E, Sievenpiper JL, Djedovic V, Cozma AI, Ha V, Jayalath VH, Jenkins DJ, Meija SB, de Souza RJ, Jovanovski E, Vuksan V. The effect of ginseng (the genus panax) on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *PLoS one*. 2014;9:e107391
22. Pan C, Huo Y, An X, Singh G, Chen M, Yang Z, Pu J, Li J. Panax notoginseng and its components decreased hypertension via stimulation of endothelial-dependent vessel dilatation. *Vascular pharmacology*. 2012;56:150-158
23. Malati CY, Robertson SM, Hunt JD, Chairez C, Alfaro RM, Kovacs JA, Penzak SR. Influence of panax ginseng on cytochrome p450 (cyp)3a and p-glycoprotein (p-gp) activity in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 2012;52:932-939
24. Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, Kasza K, Ang-Lee M, Moss J. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004;141:23-27
25. Siegel RK. Ginseng abuse syndrome. Problems with the panacea. *JAMA*. 1979;241:1614-1615
26. Lou BY, Li CF, Li PY, Ruan JP. [eye symptoms due to ginseng poisoning]. *Yan ke xue bao = Eye science*. 1989;5:96-97
27. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme q(1)(0) supplementation on heart failure: A meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97:268-275
28. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP, Investigators QSS. The effect of coenzyme q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from q-symbio: A randomized double-blind trial. *JACC. Heart failure*. 2014;2:641-649
29. Alehagen U, Aaseth J, Johansson P. Reduced cardiovascular mortality 10 years after supplementation with selenium and coenzyme q10 for four years: Follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly citizens. *PLoS one*. 2015;10:e0141641
30. Alehagen U, Johansson P, Bjornstedt M, Rosen A, Dahlstrom U. Cardiovascular mortality and n-terminal-probnp reduced after combined selenium and coenzyme q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly swedish citizens. *International journal of cardiology*. 2013;167:1860-1866
31. Nguyen T, Karl M, Santini A. Red yeast rice. *Foods*. 2017;6
32. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT, Group ESCSD. 2016 esc/eas guidelines for the management of dyslipidaemias. *European heart journal*. 2016;37:2999-3058
33. Peng D, Fong A, Pelt AV. Original research: The effects of red yeast rice supplementation on cholesterol levels in adults. *The American journal of nursing*. 2017;117:46-54
34. Bogsrud MP, Ose L, Langslet G, Ottestad I, Strom EC, Hage TA, Retterstol K. Hypocol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol - a randomized placebo controlled study. *Scandinavian cardiovascular journal*. 2010;44:197-200
35. Trimarco B, Benvenuti C, Rozza F, Cimmino CS, Giudice R, Crispo S. Clinical evidence of efficacy of red yeast rice and berberine in a large controlled study versus diet. *Mediterranean journal of nutrition and metabolism*. 2011;4:133-139
36. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM, Chinese Coronary Secondary Prevention Study G, Li S. Effect of xuezhikang, an extract from red yeast chinese rice, on coronary events in a chinese population with previous myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2008;101:1689-1693
37. Cohen PA, Avula B, Khan IA. Variability in strength of red yeast rice supplements purchased from mainstream retailers. *European journal of preventive cardiology*. 2017;24:1431-1434
38. Dujovne CA. Red yeast rice preparations: Are they suitable substitutions for statins? *The American journal of medicine*. 2017;130:1148-1150
39. Kroff J, Hume DJ, Pienaar P, Tucker R, Lambert EV, Rae DE. The metabolic effects of a commercially available chicken peri-peri (african bird's eye chilli) meal in overweight individuals. *The British journal of nutrition*. 2017;117:635-644
40. Whiting S, Derbyshire EJ, Tiwari B. Could capsaicinoids help to support weight management? A systematic review and meta-analysis of energy intake data. *Appetite*. 2014;73:183-188
41. Fattori V, Hohmann MS, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: Current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses. *Molecules*. 2016;21
42. McCarty MF, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Capsaicin may have important potential for promoting vascular and metabolic health. *Open heart*. 2015;2:e000262
43. Narang N, Jiraungkoorskul W, Jamrus P. Current understanding of antiobesity property of capsaicin. *Pharmacognosy reviews*. 2017;11:23-26
44. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *European journal of pharmacology*. 2013;720:55-62
45. Wang L, Wang DH. Trpv1 gene knockout impairs postischemic recovery in isolated perfused heart in mice. *Circulation*. 2005;112:3617-3623
46. Hiatt SC, Owen MK, Li W, Chen X, Riley A, Noblet J, Flores S, Sturek M, Tune JD, Obukhov AG. Mechanisms underlying capsaicin effects in canine coronary artery: Implications for coronary spasm. *Cardiovascular research*. 2014;103:607-618
47. Akcay AB, Ozcan T, Seyis S, Acele A. Coronary vasospasm and acute myocardial infarction induced by a topical capsaicin patch. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2009;37:497-500
48. Tang J, Zheng JS, Fang L, Jin Y, Cai W, Li D. Tea consumption and mortality of all cancers, cvd and all causes: A meta-analysis of eighteen prospective cohort studies. *The British journal of nutrition*. 2015;114:673-683



49. Liu K, Zhou R, Wang B, Chen K, Shi LY, Zhu JD, Mi MT. Effect of green tea on glucose control and insulin sensitivity: A meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98:340-348
50. Dower JI, Geleijnse JM, Gijsbers L, Zock PL, Kromhout D, Hollman PC. Effects of the pure flavonoids epicatechin and quercetin on vascular function and cardiometabolic health: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;101:914-921
51. Onakpoya I, Spencer E, Heneghan C, Thompson M. The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2014;24:823-836
52. Correction in article »comments on the 2016 esc/eas guidelines for the management of dyslipidemias«, rev esp cardiol. 2017;70:72-77. *Revista espanola de cardiologia*. 2018;71:509-510
53. Johnson R, Bryant S, Huntley AL. Green tea and green tea catechin extracts: An overview of the clinical evidence. *Maturitas*. 2012;73:280-287
54. Babu PV, Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: An update. *Current medicinal chemistry*. 2008;15:1840-1850
55. Qi Y, Yang C, Jiang Z, Wang Y, Zhu F, Li T, Wan X, Xu Y, Xie Z, Li D, Pierre SV. Epicatechin-3-galate signaling and protection against cardiac ischemia/reperfusion injury. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2019;371:663-674
56. Werba JP, Misaka S, Giroli MG, Shimomura K, Amato M, Simonelli N, Vigo L, Tremoli E. Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms. *Journal of food and drug analysis*. 2018;26:S72-S77
57. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: A meta-analysis. *J Am Board Fam Med*. 2014;27:115-122
58. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J*. 2014;13:20
59. Lete I, Allue J. The effectiveness of ginger in the prevention of nausea and vomiting during pregnancy and chemotherapy. *Integr Med Insights*. 2016;11:11-17
60. Mowrey DB, Clayton DE. Motion sickness, ginger, and psychophysics. *Lancet*. 1982;1:655-657
61. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1991;38:19-24
62. Bone ME, Wilkinson DJ, Young JR, McNeil J, Charlton S. Ginger root--a new antiemetic. The effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Anaesthesia*. 1990;45:669-671
63. Phillips S, Ruggier R, Hutchinson SE. Zingiber officinale (ginger)--an antiemetic for day case surgery. *Anaesthesia*. 1993;48:715-717
64. WHO.
65. Mahluji S, Attari VE, Mobasseri M, Payahoo L, Ostadrahimi A, Golzari SE. Effects of ginger (zingiber officinale) on plasma glucose level, hba1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Food Sci Nutr*. 2013;64:682-686
66. Arablou T, Aryaeian N, Valizadeh M, Sharifi F, Hosseini A, Djalali M. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65:515-520
67. Mozaffari-Khosravi H, Talaei B, Jalali BA, Najrzadeh A, Mozayan MR. The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2014;22:9-16
68. Alizadeh-Navaei R, Roozbeh F, Saravi M, Pouramir M, Jalali F, Moghadamnia AA. Investigation of the effect of ginger on the lipid levels. A double blind controlled clinical trial. *Saudi Med J*. 2008;29:1280-1284
69. Hosseinzadeh A, Bahrampour Juybari K, Fatemi MJ, Kamarul T, Bagheri A, Tekiyehmarof N, Sharifi AM. Protective effect of ginger (zingiber officinale roscoe) extract against oxidative stress and mitochondrial apoptosis induced by interleukin-1beta in cultured chondrocytes. *Cells, tissues, organs*. 2017;204:241-250
70. Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of ginger (zingiber officinale rosc.) and fenugreek (trigonella foenumgraecum L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;56:379-384
71. Nicoll R, Henein MY. Ginger (zingiber officinale roscoe): A hot remedy for cardiovascular disease? *Int J Cardiol*. 2009;131:408-409
72. Azimi P, Ghiasvand R, Feizi A, Hosseinzadeh J, Bahreynian M, Hariri M, Khosravi-Boroujeni H. Effect of cinnamon, cardamom, saffron and ginger consumption on blood pressure and a marker of endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Blood Press*. 2016;25:133-140
73. Wang Y, Yu H, Zhang X, Feng Q, Guo X, Li S, Li R, Chu D, Ma Y. Evaluation of daily ginger consumption for the prevention of chronic diseases in adults: A cross-sectional study. *Nutrition*. 2017;36:79-84
74. Bartels EM, Folmer VN, Bliddal H, Altman RD, Juhl C, Tarp S, Zhang W, Christensen R. Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:13-21
75. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, Gan RY, Corke H, Beta T, Li HB. Bioactive compounds and bioactivities of ginger (zingiber officinale roscoe). *Foods*. 2019;8
76. Young HY, Liao JC, Chang YS, Luo YL, Lu MC, Peng WH. Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: A study in hypertensive patients and normal volunteers. *Am J Chin Med*. 2006;34:545-551
77. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:425-432
78. Choi S, Oh DS, Jerng UM. A systematic review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of herbal medicine with warfarin. *PLoS One*. 2017;12:e0182794
79. Marx W, McKavanagh D, McCarthy AL, Bird R, Ried K, Chan A, Isenring L. Correction: The effect of ginger (zingiber officinale) on platelet aggregation: A systematic literature review. *PLoS one*. 2015;10:e0143675
80. Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Safety of ginger use in pregnancy: Results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:269-277
81. Tiran D. Ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy: Evidence of effectiveness is not the same as proof of safety. *Complement Ther Clin Pract*. 2012;18:22-25
82. Linde K, Berner MM, Kriston L. St john's wort for major depression. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008:CD000448
83. Lakhani SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: Systematic review. *Nutrition journal*. 2010;9:42
84. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M. Clinical risks of st john's wort (hypericum perforatum) co-administration. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2017;13:1047-1062
85. Lau WC, Welch TD, Shields T, Rubenfire M, Tantry US, Gurbel PA. The effect of st john's wort on the pharmacodynamic response of clopidogrel in hyporesponsive volunteers and patients: Increased platelet inhibition by enhance-



- ment of cyp3a4 metabolic activity. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011;57:86-93
86. Wei ZH, Wang H, Chen XY, Wang BS, Rong ZX, Wang BS, Su BH, Chen HZ. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: A meta-analysis of controlled clinical trials. *European journal of clinical nutrition*. 2009;63:821-827
87. Gunness P, Gidley MJ. Mechanisms underlying the cholesterol-lowering properties of soluble dietary fibre polysaccharides. *Food & function*. 2010;1:149-155
88. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet*. 2000;355:134-138
89. Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, Altringer LA, Jerdack GR, Hengehold DA, Morel JG. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: Meta-analysis of 8 controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71:472-479
90. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f6879
91. Ko JH, Sethi G, Um JY, Shanmugam MK, Arfuso F, Kumar AP, Bishayee A, Ahn KS. The role of resveratrol in cancer therapy. *International journal of molecular sciences*. 2017;18
92. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2016;8
93. Xia N, Daiber A, Forstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *British journal of pharmacology*. 2017;174:1633-1646
94. Chen JY, Zhu Q, Zhang S, OuYang D, Lu JH. Resveratrol in experimental alzheimer's disease models: A systematic review of preclinical studies. *Pharmacological research*. 2019:104476
95. Rao YL, Ganaraja B, Joy T, Pai MM, Ullal SD, Murlimanju BV. Neuroprotective effects of resveratrol in alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience*. 2020;12:139-149
96. Fernandez AF, Fraga MF. The effects of the dietary polyphenol resveratrol on human healthy aging and lifespan. *Epigenetics*. 2011;6:870-874
97. Hausenblas HA, Schoulda JA, Smoliga JM. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus--systematic review and meta-analysis. *Molecular nutrition & food research*. 2015;59:147-159
98. Bo S, Ponzo V, Ciccone G, Evangelista A, Saba F, Goitre I, Procopio M, Pagano GF, Cassader M, Gambino R. Six months of resveratrol supplementation has no measurable effect in type 2 diabetic patients. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Pharmacological research*. 2016;111:896-905
99. Johansen D, Friis K, Skovenborg E, Gronbaek M. Food buying habits of people who buy wine or beer: Cross sectional study. *BMJ*. 2006;332:519-522
100. Timmers S, de Ligt M, Phielix E, van de Weijer T, Hansen J, Moonen-Kornips E, Schaart G, Kunz I, Hesselink MK, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Resveratrol as add-on therapy in subjects with well-controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2016;39:2211-2217
101. Bedada SK, Nearati P. Effect of resveratrol on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy human volunteers. *Phytotherapy research : PTR*. 2015;29:701-706
102. Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, Jacobson EW, Hoffmann E, Hegarty B, Brown K, Steward WP, Gescher AJ. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (srt501) in patients with hepatic metastases--safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer prevention research*. 2011;4:1419-1425
103. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry & biodiversity*. 2007;4:1770-1804
104. Zendulka O, Dovrtelova G, Noskova K, Turjap M, Sulcova A, Hanus L, Jurica J. Cannabinoids and cytochrome p450 interactions. *Current drug metabolism*. 2016;17:206-226
105. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szafarski JP, Program UC. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58:1586-1592
106. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56:1246-1251
107. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:2456-2473
108. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S, Cannabidiol in Dravet Syndrome Study G. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. *The New England journal of medicine*. 2017;376:2011-2020
109. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, Bloomfield MA, Curran HV, Baler R. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: A review. *JAMA psychiatry*. 2016;73:292-297
110. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109:E2657-2664
111. Feingold D, Goor-Aryeh I, Bril S, Delayahu Y, Lev-Ran S. Problematic use of prescription opioids and medicinal cannabis among patients suffering from chronic pain. *Pain medicine*. 2017;18:294-306



## Tabel

Præparatnavn	Indikation (*)	Interaktioner	Kardiovaskulære bivirkninger	Evidensniveau	Godkendelse
Fiskeolie	Nedsættelse af kardiovaskulær risiko især hos patienter med manifest kardiovaskulær sygdom*.	Ingen	Mulig blødningstendens ved høje doser.	2-B	Fødevarestyrelsen
Ginkgo Biloba	Behandling af demens*, kardiovaskulær sygdom, impotens, indre øre dysfunktion, retinopati, præmenstruelt syndrom, stress og depression.	Antitrombotika AK behandling	Øget blødningsrisiko ved samtidig AK eller antitrombotisk behandling.	5-C	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen
Ginseng	Styrkelse af immunsystemet og øgning af stofskiftet. Behandling af impotens, træthed, stress, arterosklerose, arytmier, myokardiel iskæmi, desuden hypertension* og blod-sukker* hos diabetikere.	Nedsat effekt af: calciumantagonister, benzodiazepiner, cytotatika, statiner og warfarin	Mulig hypertension og svimmelhed ved høje doser	5-D	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen
Q10	Primær profylakse af kardiovaskulær sygdom*. Behandling ved hjertesvigt*.	Nedsat effekt af warfarin	Ingen beskrevne	2b-B	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen
Røde gær ris	Behandling af hyperkolesterolemia*.	Ikke velundersøgt	Som statiner	2-A	Fødevarestyrelsen
Capsaicin	Fedt/kalorieforbrændende, blodfortyndende, blodtryks-sænkende, kolesterolnedsættende, anti-inflammatorisk virkning og blodsukkersænkende ved diabetes.	Ingen dokumenteret lægemiddel-interaktion	Case rapporter om koronar vasospasme, AMI og hjertestop. Der registreret ikke almindelige kardiovaskulære bivirkninger (0,1-1%) i form af 1. grads AV-blok, hypertension og perifer ødemer.	5-D	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen
Grøn te	Reduktion af risiko for cancer, infektion og kardiovaskulær sygdom.	Mulig nedsat effekt af warfarin, rosuvastatin, og nadolol. Øget effekt af simvastatin og nicardipine.	Hypertension og palpitationer.	5-D	Fødevarestyrelsen
Ingefær	Behandling af kvalme og opkastning*, transportsyge, slidgigt, type2 diabetes*, hyperlipidæmi* og betændelsestilstande.	Ingen dokumenteret lægemiddel-interaktion	Mulig øget blødningstendens	4-D	Fødevarestyrelsen
Perikon	Behandling af depression* og angst.	Nedsat effekt af: Digoxin, talinolol, atorvastatin, simvastatin, beta-blokkere, orale antikoagulantia, verapamil, nifedipin, ivabradin og. Omeprazol. Øget effekt af Clopidogrel	Ingen beskrevne.	1b-D	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen
HUSK	Behandling af lette gastrointestinale gener* og hyperkolesterolemia*.	Ingen dokumenteret lægemiddel-interaktion	Ingen dokumenterede	4-D	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen
Resveratrol	Generelt gavnlige virkning på: type 2 diabetes, Alzheimers sygdom, cancer og kardiovaskulær sygdom (hypertension*).	Ingen dokumenteret lægemiddel-interaktion	Ingen dokumenterede	3a, D	Fødevarestyrelsen
Cannabis	Behandling af neuropatiske smerter, herunder cancersmerter, og Centrale nervesmerter, smertefuld spasticitet eller vandladningsforstyrrelser ved multipel sklerose eller rygmarvsskade. Kvalme og opkast efter kemoterapi	Interaktion mellem CBD og clobazam. Øget plasma-koncentration af antiepileptika. Interaktion med CYP3A4-hæmmere (fx clarithromycin) og inducere (fx rifampicin).	Svimmelhed, takykardi og hypertension.	5 C	Lægemiddelstyrelsen Fødevarestyrelsen

\*Hel eller delvis dokumentation