

Statusartikel

Brug af naturlægemidler ved kroniske hjertesygdomme

Christopher Ryan Zörner¹, Ann Banke^{2, 3} & Anne-Marie Schjerning⁴

1) Hjertemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 2) Hjertemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 3) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 4) Hjertemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V02240157. doi: 10.61409/V02240157

HOVEDBUDSKABER

- Evidensniveauet for kardiovaskulære effekter, bivirkninger og interaktioner for naturlægemidler er generelt lavt.
- Langt de fleste præparater har ingen dokumenteret gavnlige kardiovaskulære effekter.
- Patienter med kroniske hjertesygdomme bør generelt være forsigtige med indtag af naturlægemidler, og de, som overvejer at indtage naturlægemidler, bør altid tale med deres læge først.

Mange patienter med kroniske hjertesygdomme anvender kosttilskud og naturlægemidler i tillæg til den traditionelle medicinske behandling. Naturlægemidler defineres som lægemidler, hvis aktive indholdsstoffer forekommer i naturen. Naturlægemidler indeholder derfor ofte planteekstrakter eller plantedele, men indholdsstofferne kan også stamme fra dyre- eller mineralriget, f.eks. fiskeolie. De virksomme stoffer er som oftest ikke isoleret og koncentreret i større doser, end de findes i naturen.

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« [1]. 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.

Hjerteforeningen estimerer, at næsten halvdelen af danske patienter med kroniske hjertesygdomme bruger alternativ behandling, kosttilskud eller naturlægemidler. Brugen af naturlægemidler og kosttilskud er lettilgængelig, og anses ofte af patienterne som værende sikker og effektiv. Imidlertid kan både naturlægemidler og kosttilskud give bivirkninger og påvirke den lægeordnede hjertemedicin. Naturlægemidlers indvirkning på omsætningen af lægemidler til behandling af hjerte-kar-sygdom er sparsomt belyst, men kan have alvorlige konsekvenser, hvis der er indvirkning på livsvigtig evidensbaseret behandling.

Dansk Cardiologisk Selskabs arbejdsgruppe for kardiovaskulær farmakoterapi har i 2020 udarbejdet en klinisk rapport om naturlægemidler [2]. I det følgende opsummerer vi rapportens vigtigste detaljer.

Fiskeolie

Fiskeolie består af marine n-3 (synonymt med omega-3)-polyumættede fedtsyrer (PUFA), hvoraf de vigtigste er eicosapentaensyre og docosahexaensyre. Fiskeoliekapsler indeholder typisk mellem 0,3 og 0,6 g n-3-PUFA pr. kapsel, men der er betydelig forskel på præparater.

Kohortestudier tyder på, at personer, der ikke spiser fisk eller meget lidt heraf, har en øget risiko for hjerte-kar-sygdom i forhold til fiske spisere, mens randomiserede kliniske undersøgelser af fiskeindtag og indtag af fiskeoliekapsler ikke har givet entydige resultater [3].

Studier har vist, at n-3-PUFA har gunstig effekt på flere risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Bedst dokumenteret er en nedsættelse af plasmatriglyceridniveauet [4], en beskeden hæmning af blodpladerne [5], og en meget beskeden sænkning af blodtrykket [6]. Det er dog vigtigt at bemærke, at disse effekter isoleret set er meget beskedne.

Der har været mistanke om, at brug af fiskeolie under samtidig blodfortyndende behandling kunne være forbundet med en øget blødningsrisiko (Tabel 1). Under praktiske omstændigheder er dette ikke et problem ved et dagligt n-3-PUFA-indtag under 3-4 g [7].

TABEL 1 Oversigt over præparater, indikation, lægemiddelinteraktioner og kardiovaskulære bivirkninger.

Naturlægemiddel/ kosttilskud	Indikationer	Lægemiddelinteraktioner	Kardiovaskulære bivirkninger	Godkendelser
Fiskeolie	Nedsættelse af kardiovaskulær risiko især hos patienter med manifest kardiovaskulær sygdom	Ingen	Mulig blødningstendens ved høje doser	Fødevarestyrelsen
<i>Ginkgo biloba</i>	Behandling af demens, kardiovaskulær sygdom, impotens, indre øre-dysfunktion, retinopati, præmenstruelt syndrom, stress, depression	Antitrombotika AK-behandling	Øget blødningsrisiko ved samtidig AK- eller anti-trombotisk behandling	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen
Ginseng	Styrkelse af immunsystemet og øgning af stofskiftet Behandling af impotens, træthed, stress, arterosklerose, arytmier, myokardiel iskæmi Behandling af hypertension og blodsukker hos diabetikere	Nedsat effekt af calciumantagonister, benzodiazepiner, cytotatika, statiner, warfarin	Mulig hypertension og svimmelhed ved høje doser	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen
Koenzym Q10	Primær profylakse af kardiovaskulær sygdom Behandling af hjertesvigt	Nedsat effekt af warfarin	Ingen beskrevne	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen
Røde gærris	Behandling af hyperkolesterolemie	Ikke velundersøgt	Ingen beskrevne	Fødevarestyrelsen
Perikon	Behandling af depression og angst	Nedsat effekt af digoxin, talinolol, atorvastatin, simvastatin, betablokkere, oral AK, verapamil, nifedipin, ivabradin, omeprazol Øget effekt af clopidogrel	Ingen beskrevne	Fødevarestyrelsen Lægemiddelstyrelsen

AK = antikoagulans.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba bruges i den traditionelle kinesiske medicin og er et ekstrakt fra bladene på ginkgotræet.

Flere studier har dokumenteret en gavnlig effekt ved *Ginkgo biloba*-behandling af demens, og randomiserede kliniske undersøgelser har desuden fundet en lille positiv effekt på claudicatio intermittens (vindueskiggersyndrom) [8]. I et studie med 3.069 personer over 75 år randomiseret til seks års indtag af *Ginkgo biloba* eller placebo var der ingen forskel imellem de to grupper på død af hjerte-kar-sygdom, indlæggelse for blodprop i hjertet, blodprop i hjernen og perifer karsygdom [9].

Ginkgo biloba indeholder flavonoider, som er antiinflammatoriske, og ginkgolider, som i forsøg har vist sig at øge mikrocirkulation samt hæmme blodplader og samling af røde blodlegemer [8, 10]. Det er velkendt, at samtidig brug af *Ginkgo biloba* og blodfortyndende medicin øger risikoen for blødning [11].

Ginseng

Ginseng er ligeledes brugt i kinesisk medicin. I relation til hjerte-kar-sygdomme foreligger der ingen randomiserede kliniske undersøgelser, som kan understøtte brugen af ginseng [12]. I et systematisk review har

man fundet en signifikant effekt af ginseng på fastebloodsukker hos diabetikere, men ikke på HbA_{1c} [13].

Det virksomme stof i ginseng menes at være glykosider kaldet ginsenosider, som findes i mere end 80 forskellige varianter. Den præcise cellulære virkningsmekanisme er ikke klarlagt, men dyreeksperimentelle studier har vist, at ginsenosider kan nedsætte niveauet af inflammatoriske mediatorer.

Ginseng øger aktiviteten af leverens cytokrom P450-system, særligt subsystemet CYP3A [14]. Der er en lang række lægemidler, som metaboliseres af dette subsystem, herunder flere calciumantagonister, benzodiazepiner, cytostatika, statiner og den ene isomerform af warfarin. Effekten af disse lægemidler vil således være mindre ved samtidigt indtag af ginseng.

Koenzym Q10

Der foreligger data, som tyder på en gavnlig effekt af koenzym Q10 i behandlingen af hjertesvigt. I et af de største studier på området, hvor man fandt en mulig gavnlig effekt hos patienter med svært nedsat hjertepumpefunktion [15], var der dog en række begrænsninger ved studiet, som gør, at resultaterne skal tolkes med forsigtighed. Fundene er endnu ikke blevet reproduceret, og man kan derfor ikke rekommandere koenzym Q10 til patienter med hjertesvigt.

Anvendelsen af koenzym Q10 har også været undersøgt som primær profylakse af hjerte-kar-sygdom. I det svenske KiSel-10-studie blev 443 personer på 70-88 år inkluderet, og gruppen, der fik behandling med kombinationen af koenzym Q10 og selenium, havde en nedsat dødelighed af hjerte-kar-sygdom sammenholdt med placebogruppen [16].

Koenzym Q-10 er et lipofilt molekyle, der faciliterer produktionen af ATP i mitokondrierne, og desuden har præparatet en antioxidant og membranstabiliserende virkning.

Selv om evidensen er begrænset og ikke entydig, formodes en kompetitiv antagonisme mellem koenzym Q10 og warfarin, hvilket kan medføre en nedsat effekt af warfarin grundet koenzym Q10's vitamin K-lignende egenskaber. Skønt det har været fremført, at brug af statinbehandling nedsætter kroppens koenzym Q10-depoter, tyder det ikke på, at der er en prognostisk betydning af lavt koenzym Q10-niveau ved statinbehandling.

Røde gærnis

Røde gærnis er det fermenterede produkt af *Monascus purpureus* (rød gær) dyrket på hvide, polerede ris og har i mange år været et traditionelt kinesisk naturlægemiddel, som er kendt for at kunne sænke LDL-kolesterolniveauet [17].

Indtag af røde gærnis kan forsøges hos patienter med hyperkolesterolæmi, som ikke kan tåle statinbehandling, og som derfor ikke har opnået deres behandlingsmål. Flere studier har vist, at røde gærnis kan anvendes til patienter, som observerer bivirkninger ved traditionel statinbehandling. European Food Safety Authority har ud fra litteraturen vurderet, at et dagligt indtag af 10 mg monacolin K fra røde gærnis medfører op til 20% fald i LDL-kolesterolniveauet. Røde gærnis anbefales ikke til at erstatte den medicinske behandling, men en reduktion i LDL-kolesterolniveauet menes altid at have en gavnlig effekt.

Røde ris indeholder bl.a. umættede fedtsyrer og monacoliner. Monacoliner inhiberer 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reduktase, som er involveret i kolesterolsyntesen. Mere end 13 forskellige monacoliner er blevet isoleret fra røde ris, hvoraf monacolin K kemisk er identisk med lovastatin [18].

En af de væsentligste problemstillinger ved røde ris som naturlægemiddel er, at koncentrationen af monacolin K

varierer meget imellem de enkelte præparater. I et amerikansk studie har man sammenlignet 28 forskellige mærker med røde ris, og man fandt, at der i 2/28 intet monacolin K var, mens koncentrationen svingede 60-fold i de resterende 26 mærker [19]. Desuden gøres der i et review opmærksom på, at der i udvalgte produkter med røde gærris er fundet spor af det nefrotoksiske mykotoksin citrinin samt insekticider og pesticider [20].

Perikon

Perikon er også kendt som perikum, johannesurt eller »grønne lykkepiller« og udvindes fra planten *Hypericum perforatum*. De aktive stoffer i perikonkapsler menes at være bl.a. hyperforin, hypericin og polyfenoler.

Perikon bruges primært ved let til moderat depression eller angst. En Cochraneanalyse af 37 studier viste, at perikon havde en bedre antidepressiv effekt end placebo, og at perikon var lige så effektiv som standardbehandling og ledsaget af færre bivirkninger [21].

Aktiviteten af leverens cytokrom P450-system øges ved indtag af perikon. Dette øger omsætningen af de lægemidler, der omsættes af dette system (primært isoenzymerne CYP3A og CYP2C). Cirka to tredjedele af alle lægemidler omsættes af cytokrom P450-systemet, hvilket betyder, at disse lægemidler potentielt interagerer med perikon. Effekten af følgende lægemidler svækkes: digoxin, talinolol, atorvastatin, simvastatin, betablokkere, orale antikoagulantia (både vitamin K-antagonister og non-vitamin K-antikoagulantia), verapamil, nifedipin, ivabradin og omeprazol. Effekten af clopidogrel øges [22].

Konklusion

Naturmedicin anvendes hyppigt, og forbruget er fortsat stigende [23]. Naturlægemidler og kosttilskud er lettilgængelige og kan købes uden faglig vejledning og dokumentation [24]. Der foreligger i øjeblikket kun sparsom evidens på området, og studier vanskeliggøres af, at præparaterne er tilgængelige i håndkøb og over internettet.

Naturlægemidler kan give kardiovaskulære bivirkninger og ved interaktioner påvirke den lægeordnede kardiovaskulære medicin [2]. Læger bør have øget fokus på patienternes forbrug af naturlægemidler som en del af medicingennemgangen. Der ligger en stor opgave som læge i at uddanne patienterne til at være varsomme med naturlægemidler, der af patienterne oftest anses som sikre og effektive produkter. Behandlerne skal have særlig fokus på *Ginkgo biloba*, der øger blødningstendensen ved samtidig antikoagulationsbehandling, samt ginseng og koenzym Q10, der hæmmer effekten af warfarin [16, 25]. Ydermere øger perikon cytokrom P450-aktiviteten, hvilket kan påvirke omsætningen af et stort antal lægemidler, herunder antiarytmika, orale antikoagulantia og betablokkere [22].

Korrespondance Christopher Ryan Zörner. E-mail: christopher.ryan.zoerner@regionh.dk

Antaget 3. september 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. oktober 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V02240157

doi 10.61409/V02240157

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Use of herbal remedies in chronic heart diseases

Patients with heart disease often use or substitute their treatment with natural remedies, but the evidence for their cardiovascular effects, side effects, and interactions is generally weak. Many preparations have no documented cardiovascular benefits, while some have documented or potential harmful effects. Treating physicians should therefore be considerate of patients' potential usage of natural remedies, and actively engage with patients on this topic, as argued in this review.

REFERENCER

1. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Bekendtgørelse om naturlægemidler og traditionelle plantelægemidler. BEK nr 1233 af 12/12/2005. www.retsinformation.dk/eli/ta/2005/1233 (maj 2024)
2. Bivirkninger og lægemiddelinteraktioner ved brug af naturlægemidler blandt patienter med kardiovaskulære sygdomme. Dansk Cardiologisk Selskab, 2020. www.cardio.dk/bivirkninger-og-laegemiddelinteraktioner-ved-brug-af-naturlaegemidler-blandt-patienter-med-kardiovaskulaere-sygdomme (23. maj 2024)
3. Maki KC, Palacios OM, Bell M et al. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: an updated meta-analysis and review of research gaps. *J Clin Lipidol.* 2017;11(5):1152-1160.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.07.010>
4. Eslick GD, Howe PRC, Smith C et al. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2009;136(1):4-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.092>
5. Gao LG, Cao J, Mao QX et al. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2013;226(2):328-34. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.056>
6. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002;20(8):1493-9. <https://doi.org/10.1097/00004872-200208000-00010>
7. Schmidt EB, Sørensen LS, Andreasen JJ. Fiskeolie og blødningsrisiko ved kirurgiske indgreb. *Ugeskr Læger.* 2017;179:V69266
8. Ernst E. The efficacy of herbal medicine - an overview. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19(4):405-9. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2005.00335.x>
9. Kuller LH, Ives DG, Fitzpatrick AL et al. Does ginkgo biloba reduce the risk of cardiovascular events? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(1):41-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.871640>
10. De Smet PAGM. Herbal remedies. *New Engl J Med.* 2002;347(25):2046-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020398>
11. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(6):515-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.074>
12. Komishon AM, Shishtar E, Ha V et al. The effect of ginseng (genus Panax) on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Hum Hypertens.* 2016;30(10):619-26. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.18>
13. Shishtar E, Sievenpiper JL, Djedovic V et al. 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(9):e107391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107391>
14. Malati CY, Robertson SM, Hunt JD et al. Influence of Panax ginseng on cytochrome P450 (CYP)3a and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(6):932-9. <https://doi.org/10.1177/0091270011407194>
15. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC. Heart Fail.* 2014;2(6):641-9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.06.008>
16. 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(12):e0141641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141641>

17. Nguyen T, Karl M, Santini A. Red yeast rice. *Foods*. 2017;6(3):19. <https://doi.org/10.3390/foods6030019>
18. Peng D, Fong A, van Pelt A. Original research: the effects of red yeast rice supplementation on cholesterol levels in adults. *Am J Nurs*. 2017;117(8):46-54. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000521973.38717.2e>
19. Cohen PA, Avula B, Khan IA. Variability in strength of red yeast rice supplements purchased from mainstream retailers. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(13):1431-1434. <https://doi.org/10.1177/2047487317715714>
20. Dujovne CA. Red yeast rice preparations: are they suitable substitutions for statins? *Am J Med*. 2017;130(10):1148-1150. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.05.013>
21. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD000448. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000448.pub3>
22. Lau WC, Welch TD, Shields T et al. The effect of St John's wort on the pharmacodynamic response of clopidogrel in hyporesponsive volunteers and patients: Increased platelet inhibition by enhancement of CYP3A4 metabolic activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(1):86-93. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181ffe8d0>
23. Ernst E. Prevalence of use of complementary/alternative medicine: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2000;78(2):252-7.
24. Naturlægemidler. Lægemedelstyrelsen, 2017. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/naturlaegemidler-og-vitamin-og-mineralpraeparater/naturlaegemidler/> (maj 2024)
25. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(6):692-3. <https://doi.org/10.1093/ajhp/54.6.692>