



## Bitter orange

**Data** 02 dicembre 2012  
**Categoria** cardiovascolare

Possibili effetti avversi cardiovascolari del bitter orange.

Il bitter orange (*Citrus aurantium*) è noto con alcuni altri nomi, quale il Zhi shi, una tradizionale erba cinese. I frutti e le bucce della pianta vengono usati spesso a scopo medicinale per le dermatomicosi (per applicazioni topiche) e per una varietà di disturbi gastrointestinali (per via orale). Più recentemente, il bitter orange è stato aggiunto a molti prodotti da banco per la perdita di peso "privi di efedrina", perchè contiene alcaloidi quali la sinefrina ed agisce come stimolante. La sinefrina ed altri alcaloidi simili contenuti nel bitter orange stimolano i recettori adrenergici, particolarmente gli adrenorecettori  $\alpha$ -1, portando ad aumento dei valori pressori. Poiché i prodotti da banco per la perdita di peso contengono spesso anche altri stimolanti, quale la caffeina, esiste un potenziale per eventi avversi cardiovascolari, in particolare per eventi ischemici.

**Effetti avversi cardiovascolari:** sindrome coronarica acuta/ischemia miocardica (C), aumento della pressione arteriosa (A), aumento della frequenza cardiaca (A).

**Interazioni farmacologiche:** Antagonizza gli effetti degli antipertensivi e dei farmaci che abbassano la frequenza cardiaca (E), per gli aumenti pressori (A) e della frequenza cardiaca (A).

Poichè alcuni supplementi privi di efedrina contengono *Citrus aurantium*, il componente attivo del bitter orange, e questa pianta contiene amine adrenergiche quale la sinefrina che stimola i recettori adrenergici  $\alpha$ -1, Haller e coll. hanno valutato gli effetti emodinamici di due supplementi contenenti *C. aurantium* (Advantra Z e Xenadrine EFX). Ciascuna capsula di Xenadrine EFX contiene 2.75 mg di sinefrina, 2.96 mg di octopamina e 119.6 mg di caffeina, mentre Advantra Z ha un contenuto cinque volte più elevato di sinefrina (15.6 mg) con soltanto tracce di octopamina e non contiene caffeina. Dieci soggetti sani (di circa 27 anni) sono stati inclusi in questo studio crossover a 3 bracci, randomizzato, in doppio cieco. I soggetti erano stati istruiti ad evitare caffeina, prodotti da banco e rimedi a base di erbe nelle 24 ore precedenti la partecipazione allo studio. I soggetti venivano ospedalizzati la sera prima di iniziare la terapia, al più tardi intorno alla mezzanotte, e veniva loro somministrata una singola dose di supplemento (2 tavolette di Xenadrine EFX o 3 Tavolette di Advantra Z) o placebo.

Venivano misurati: la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, i sintomi fisici ed emozionali, e le concentrazioni di sinefrina, octopamina e caffeina, ad intervalli predeterminati per 12 ore dopo la somministrazione.

### Risultati

La farmacocinetica della sinefrina non differiva tra i due gruppi a supplemento, suggerendo che gli ingredienti aggiuntivi di Xenadrine non influenzavano la farmacocinetica della sinefrina. Xenadrine aveva aumentato la pressione arteriosa  $9.6 \pm 6.2 / 9.1 \pm 7.8$  mmHg ( $p=0.047$  per la pressione arteriosa sistolica,  $p=0.002$  per la pressione arteriosa diastolica) e la frequenza cardiaca era aumentata di  $16.7 \pm 12.4$  battiti/minuto ( $p=0.011$ ) rispetto a placebo. Invece, Advantra Z non aveva effetto sulla pressione arteriosa mentre aumentava il battito cardiaco di  $11.4 \pm 10.8$  battiti/minuto ( $p=0.031$  vs placebo).

Gli autori concludono che la ingestione di *C. aurantium* come ingrediente singolo in modeste quantità ha scarso effetto sulla pressione arteriosa, mentre produce un transitorio incremento del battito cardiaco, suggerendo una stimolazione dei recettori adrenergici  $\alpha$ -1. Invece, quando assunto come parte di supplementi a multi ingredienti (Xenadrine EFX), veniva ad aumentare sia la pressione arteriosa sia la frequenza cardiaca, suggerendo un effetto additivo della combinazione di ingredienti attivi. Basandosi su questi risultati successivi alla somministrazione di una singola dose in volontari sani, gli autori avvertono contro l'uso di supplementi privi di efedrina in pazienti con ipertensione, malattie cardiache ed altre condizioni che possono essere esacerbate dalla stimolazione simpatica.

### Fonte:

Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans.  
Haller CA, Benowitz NL, Jacob III P. Am J Med. 2005; Sep;118(9):998–1003.

Bui e coll. hanno condotto un'analisi simile di una dose singola di bitter orange in volontari sani. I soggetti sono stati randomizzati ad assumere 2 capsule di Nature's Way Bitter Orange o placebo e successivamente incrociati ad assumere l'altro trattamento, una settimana dopo, secondo un disegno cross over.

I soggetti erano digiuni da almeno 10 ore prima di ogni studio ed erano stati istruiti a non introdurre nessun prodotto contenente agrumi per i tre giorni precedenti ciascuno studio e nessun prodotto da banco contenente simpatico mimetici o caffeina, né supplementi dietetici per tutta la durata dello studio, compreso il periodo di wash out. Il giorno di ciascuno studio, sono state misurate la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca all'inizio ed



ogni ora dopo l'ingestione del farmaco per sei ore. Sono stati arruolati 15 soggetti (10 maschi), 13 dei quali hanno completato lo studio. La pressione sistolica aumentava in maniera significativa in ogni periodo di tempo successivo alla somministrazione di bitter orange, rispetto a placebo, con un incremento massimo di  $7.3 \pm 4.6$  mm Hg osservato 3 ore dopo la dose. La pressione arteriosa diastolica si riduceva in entrambi i gruppi per tutto il periodo, ma era più elevata dopo ingestione di bitter orange. In maniera simile, la frequenza cardiaca era significativamente più elevata per tutto il periodo con picchi alla quarta ora ( $4.2 \pm 4.5$  battiti/minuto). Gli autori suggeriscono cautela quando si prende in considerazione l'uso di bitter orange in anziani, obesi, pazienti con stati di comorbidità e in coloro che assumono altre terapie farmacologiche.

**Fonte:**

Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange.  
Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Ann Pharmacother. 2006 Jan;40(1):53-7.

**A cura di Patrizia Iaccarino**