

สมุนไพรกับยาแผนปัจจุบัน..กินด้วยกันดีมั๊ย

รองศาสตราจารย์ ยุวดี วงษ์กระจ่าง
ผู้ช่วยอาจารย์ เกษัชกร วสุ ศุภรัตน์สิทธิ

ปัจจุบันการนำผลิตภัณฑ์สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีสมุนไพรเป็นส่วนประกอบมาใช้กันเป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้ใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ร่วมกับยารักษาโรคแผนปัจจุบัน จึงเป็นไปได้ว่าอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาแผนปัจจุบันกับสมุนไพร (Herb-drug interactions) ปัญหาส่วนใหญ่เกิดจากผู้ใช้สมุนไพรมองข้ามการให้ข้อมูลในส่วนนี้ ไม่ได้แจ้งให้แพทย์ผู้ทำการรักษาทราบว่าตนกำลังใช้สมุนไพรใดอยู่ จึงอาจเกิดอันตรายแก่ผู้ใช้ได้โดยเฉพาะการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรนั้นอาจจะค่อย ๆ เกิดขึ้นโดยไม่อาจสังเกตเห็น จนกระทั่งผู้ป่วยเกิดอันตรายหรือมีผลต่อร่างกายอย่างรุนแรง

รายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรยังมีน้อย บุคลากรที่มีหน้าที่ดูแลเกี่ยวกับสุขภาพ เช่น แพทย์ เกษัชกร จึงควรตระหนักและให้คำปรึกษาแก่ผู้ใช้สมุนไพรร่วมกับยา ตลอดจนขอความร่วมมือเพื่อป้องกันอันตรายที่อาจจะเกิดขึ้น

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับสมุนไพร

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับสมุนไพร สามารถอธิบายได้ 2 รูปแบบ คือ

- ปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic interactions) โดยยาหรือสมุนไพรที่มีผลเปลี่ยนแปลงการดูดซึม การกระจายตัว เมแทบอลิซึม (Metabolism) และการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย ซึ่งทำให้ปริมาณของยาหรือสมุนไพรที่ออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นหรือลดลง
- ปฏิกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic interactions) โดยยาหรือสมุนไพรที่มีผลเปลี่ยนแปลงการออกฤทธิ์ของยาที่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะเป้าหมาย ทำให้ยาหรือสมุนไพรแสดงฤทธิ์เพิ่มขึ้น (Synergistic effects) หรือลดลง (Antagonist effects)

จากรายงานเมื่อเร็วๆ นี้ พบว่าสมุนไพรบางชนิด มีผลการศึกษารายงานว่าเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับสมุนไพร ส่งผลกระทบต่อการรักษาอย่างชัดเจน เช่น เซนต์จอห์นเวิร์ท (St. John's Wort; *Hypericum perforatum* Linn) หรือ เกรปฟรุ้ต (Grapefruit; *Citrus paradisi* Macfad) ที่เริ่มได้รับความนิยมในประเทศไทย

ในขณะเดียวกัน มีกรณีศึกษา (Case reports) จากผู้ป่วยหลายรายที่เกิดความผิดปกติในร่างกายเมื่อใช้ยาร่วมกับสมุนไพร ซึ่งเป็นข้อมูลที่น่าเชื่อถือมากกว่าข้อมูลจากทฤษฎีหรือจากการทดลองในห้องปฏิบัติการ (ในหลอดทดลองหรือสัตว์ทดลอง) อย่างไรก็ตามการให้ข้อมูลต่างๆ เช่น ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการ ความรุนแรง และอาการที่เกิดขึ้น ในกรณีศึกษายังมีข้อจำกัดหลายด้าน จึงต้องตระหนักด้วยว่ารายงานเพียง 1-2 รายงาน อาจไม่ใช่หลักประกันของการห้ามใช้สมุนไพรร่วมกับยานั้นๆ การติดตามผลการรักษาหรือสังเกตความผิดปกติที่เกิดขึ้นเป็นสิ่งจำเป็น หากมีการใช้สมุนไพรร่วมกับยาแผนปัจจุบัน

ตัวอย่างจากรายงาน

สมุนไพร	ยาแผนปัจจุบัน	ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น	กลไกการเกิดปฏิกิริยา
แปะก๊วย (<i>Ginkgo biloba</i> Linn)	แอสไพริน (Aspirin); ยาแก้ปวด ลดการเกาะตัวของ เกล็ดเลือด วาร์ฟาริน (Warfarin); ยาด้านการ แข็งตัวของเลือด	มีโอกาสเลือดออกง่าย และ แข็งตัวช้า	กิงโกไลด์ บี (Ginkgolide B) ที่เป็น สารสำคัญในแปะก๊วยมีผลยับยั้งการเกาะ กลุ่มของเกล็ดเลือด (1-3)
ตั้งกุย (<i>Angelica sinensis</i> [Oliv.] Diels)	วาร์ฟาริน (Warfarin); ยาด้านการ แข็งตัวของเลือด	มีโอกาสเลือดออกไหลไม่ หยุด	คูมารินส์ (Coumarins) ที่เป็นกลุ่ม สารสำคัญในตั้งกุยยับยั้งการเกาะกลุ่มของ เกล็ดเลือด (4)
คาร์โมไมล์ (Chamomila; <i>Matricaria Chamomilla</i> Linn)			คูมารินส์ (Coumarins) ที่เป็นกลุ่ม สารสำคัญในคาร์โมไมล์ยับยั้งการเกาะกลุ่ม ของเกล็ดเลือด (5)
โกจิ หรือ เก่าตี้ (Goji; <i>Lycium barbarum</i> Linn)			ยังไม่ทราบกลไก (6, 7)
กระเทียม (<i>Allium sativum</i> Linn)			อะไลซิน (Allicin) และอะโจอิน (Ajoene) ที่ เป็นสารสำคัญในกระเทียม ยับยั้งการเกาะ กลุ่มของเกล็ดเลือด (8)

สมุนไพร	ยาแผนปัจจุบัน	ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น	กลไกการเกิดปฏิกิริยา
ชา ชาเขียว (<i>Camellia sinensis</i> Linn)	วาร์ฟาริน (Warfarin); ยาต้านการ แข็งตัวของเลือด	ไม่ได้ผลการรักษาจากยา	วิตามินเค (vitamin K) ในชาเขียวให้ผล ต้านการออกฤทธิ์ของยา (9)
	กรดโฟลิก (Folic acid); ยาบำรุง เลือด	ไม่ได้ผลการรักษาจากยา	ชา ชาเขียว ยับยั้งการดูดซึมของกรดโฟ ลิก (10)
	ซิมวาสตาติน (Simvastatin); ยาลดไขมันในเลือด ชนิดยับยั้งเอนไซม์เอช เอ็มจี-โคเอ รีดักเทส (HMG-CoA reductase inhibitors)	อาการข้างเคียงของยา เพิ่มขึ้น เช่น เกิดพิษต่อตับ กล้ามเนื้อสลาย	ยังไม่ทราบกลไก (11)
เซนต์จอห์นเวิร์ท (St.John's Wort; <i>Hypericum perforatum</i> Linn)	ไซโคลสปอริน (Cyclosporin); ยากด ภูมิคุ้มกัน	ลดระดับยาไซโคลสปอรินใน เลือด ทำให้ไม่เกิด ผลการรักษาจากยา	ไฮเพอริซิน (Hypericin) ที่เป็นสารสำคัญ ในเซนต์จอห์นเวิร์ท อาจกระตุ้นเมแทบอลิ ซึมของยาผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) ที่ตับ ทำให้ยาถูก ทำลายมากขึ้น(12, 13)
	อินดีนาเวีย (Indinavir); ยารักษา โรคเอดส์ ชนิดยับยั้ง เอนไซม์โปรตีเอส (Protease inhibitor)	ลดระดับยาอินดีนาเวียใน เลือด ทำให้ไม่เกิด ผลการรักษาจากยา	ไฮเพอริซิน (Hypericin) อาจเพิ่มการ ทำงานของพี-ไกลโคโปรตีน (P- glycoprotein) ที่บริเวณผิวเซลล์บุทางเดิน อาหาร ทำหน้าที่ขับยาออกจากเซลล์ ทำ ให้การดูดซึมยาลดลง (14)
	ดิจอกซิน (Digoxin); ยารักษา โรคหัวใจ	ลดระดับดิจอกซินในเลือด ทำให้ไม่เกิดผลการรักษา จากยา	ไฮเพอริซิน (Hypericin) อาจเพิ่มการ ทำงานของพี-ไกลโคโปรตีน (P- glycoprotein) ที่บริเวณผิวเซลล์บุทางเดิน อาหาร ทำหน้าที่ขับยาออกจากเซลล์ ทำ ให้การดูดซึมยาลดลง (14)
	ยาในกลุ่มต้านอาการ ซึมเศร้าชนิดยับยั้งการ เก็บกลับของเซโรโตนิน (Selective serotonin re-uptake inhibitors)	อาการข้างเคียงของยา เพิ่มขึ้น เช่น เกิด serotonin syndrome ประกอบด้วยอาการปวด ท้อง ท้องเสีย เหงื่อแตก สับสน อ่อนเพลีย สับสน สั่น	ไฮเพอริซิน (Hypericin) มีผลกระตุ้นการ หลั่งเซโรโตนิน (15)

สมุนไพร	ยาแผนปัจจุบัน	ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น	กลไกการเกิดปฏิกิริยา
โสม (<i>Panax ginseng</i> C.A. Mayer)	อิมาทินิบ (Imatinib); ยาด้านมะเร็ง ชนิดยับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนโปรตีน ไคเนส (Tyrosine protein kinase)	อาการข้างเคียงของยาเพิ่มขึ้น เช่น เป็นพิษต่อดับ	จินเซนโนไซด์ (Ginsenoside) ที่เป็นสารสำคัญในโสม ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) ที่ตับ ทำให้เมแทบอลิซึมของยาลดลง ทำให้ยาอยู่ในร่างกายยาวนานขึ้น (16, 17)
	ฟิเนลซิน (Phenelzine); ยาด้านอาการซึมเศร้า ชนิดยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีน ออกซิเดส (Monoamine oxidase inhibitor)	อาการข้างเคียงของยาเพิ่มขึ้น เช่น เพิ่มการกระตุ้นระบบประสาท	จินเซนโนไซด์ (Ginsenoside) ที่เป็นสารสำคัญในโสม ยับยั้งการทำงานของ cAMP phosphodiesterase ทำให้เพิ่มการกระตุ้นระบบประสาท(18, 19)
คาวา (Kava; <i>Piper methysticum</i> G.Forst)	อัลปราโซแลม (Alprazolam); ยากลากังวล	กดประสาทมากขึ้นจนเกิดอาการโคม่า	คาวาแลกโตน (Kavalactones) ที่เป็นกลุ่มสารสำคัญในคาวาเสริมฤทธิ์สารสื่อประสาทกาบา (GABA) มีผลทำให้เกิดการกดระบบประสาทส่วนกลาง (16)
เกรปฟรุต (Grapefruit; <i>Citrus paradisi</i> Macfad)	แอมโลดีปีน (Amlodipine) เฟโลดีปีน (Felodipine) ไนโซดีปีน (Nisodipine) ไนเฟดีปีน (Nifedipine); ยาลดความดันโลหิต ชนิดยับยั้งประตูแคลเซียม (Calcium channel blockers)	อาการข้างเคียงของยาเพิ่มขึ้น เช่น ความดันโลหิตลดลงมาก	นารินจिन (Naringin) ที่เป็นสารสำคัญในเกรปฟรุตยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) ที่ตับ ทำให้เมแทบอลิซึมของยาลดลง และกดการทำงานของพี-ไกลโคโปรตีน (P-glycoprotein) ซึ่งทำหน้าที่ขับยาออกจากเซลล์ ทำให้ยาอยู่ในร่างกายยาวนานขึ้น (17)

สมุนไพร	ยาแผนปัจจุบัน	ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น	กลไกการเกิดปฏิกิริยา
เกรปฟรุ๊ต (Grapefruit; <i>Citrus paradisi</i> Macfad)	ไซโคลสปอริน (Cyclosporin); ยากด ภูมิคุ้มกัน	อาการข้างเคียงของยา cyclosporine เพิ่มขึ้นได้แก่ การติดเชื้อ และ ไตทำงาน ลดลง และเพิ่มความดัน โลหิตสูงขึ้น	นารินจิน (Naringin) ที่เป็นสารสำคัญใน เกรปฟรุ๊ตยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) ที่ตับ ทำให้เมแทบอลิซึมของยาลดลง และกด การทำงานของพี-ไกลโคโปรตีน (P- glycoprotein) ซึ่งทำหน้าที่ขับยาออกจาก เซลล์ ทำให้ยาอยู่ในร่างกายยาวนานขึ้น (17)
	อทอร์วาสตาติน (Atorvastatin) โลวาสตาติน (Lovastatin) ซิมวาสตาติน (Simvastatin); ยาลดไขมันในเลือด ชนิดยับยั้งเอนไซม์เอช เอ็มจี-โคเอ รีดักเตส (HMG-CoA reductase inhibitors)	อาการข้างเคียงของยา เพิ่มขึ้น เช่น เกิดพิษต่อตับ กล้ามเนื้อสลาย	
	ไมดาโซแลม (Midazolam) ไตรอะโซแลม (Triazolam); ยาคลาย กังวล	อาการข้างเคียงของยา เพิ่มขึ้น เช่น กดประสาท มากขึ้นจนเกิดอาการโคม่า	
ชะเอม (<i>Glycyrrhiza glabra</i> Linn)	เพรดนิโซโลน (Prednisolone); ยา ต้านการอักเสบ เตียรอยด์	อาการข้างเคียงของยา เพิ่มขึ้น เช่น กดภูมิคุ้มกัน ของร่างกาย เกิดแผลใน กระเพาะอาหาร กระดูกพรุน	กลีเซอไรซิน (Glycyrrhizin) ที่เป็น สารสำคัญในชะเอมยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ 11-เบตา-ดีไฮดรอกซีเลส (11-beta- dehydroxylase) ที่ตับทำให้เมแทบอลิซึม ของยาลดลง (18)(18)(18)(18)(18)(18)ทำ ให้ยาอยู่ในร่างกายยาวนานขึ้น(22)

การศึกษาในปัจจุบันยังคาดการณ์การใช้สมุนไพรและยาแผนปัจจุบัน ว่าอาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับสมุนไพรได้ในทางทฤษฎีได้ โดยกลไกการเกิดคล้ายคลึงกับในกรณีที่มีรายงาน หรือ กรณีศึกษา เช่นกัน

ตัวอย่างจากการคาดการณ์ทางทฤษฎี

สมุนไพร	ยาแผนปัจจุบัน	ปฏิกิริยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้น	กลไกที่คาดว่าจะเกิดปฏิกิริยา
ขมิ้น (<i>Curcuma longa</i> Linn.)	ยาช่วยให้เลือดแข็งตัวช้า (Anticoagulant / Antiplatelet drugs)	มีโอกาสเลือดออกง่าย และแข็งตัวช้า	เคอร์คิวมิน (Curcumin) ที่เป็นกลุ่มสารสำคัญในขมิ้นชัน ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (23)
โสม (<i>Panax ginseng</i> C.A. Mayer)	ยาในกลุ่มรักษาโรคเบาหวาน (Anti-diabetic drugs)	มีโอกาสหน้ามืด เป็นลม วิงเวียนศีรษะ เนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)	สารประกอบเค (Compound K) ที่เป็นสารสำคัญในโสม อาจกระตุ้นการทำงานของอินซูลิน (Insulin) ในร่างกาย (24)
	ยาในกลุ่ม estrogen	มีโอกาสเกิดสภาวะโรคไวต่อการตอบสนองของฮอร์โมน (Hormone-sensitive conditions) เช่น มะเร็งเต้านม (breast cancer), มะเร็งมดลูก (uterine cancer)	โสม (<i>Panax ginseng</i>) ประกอบด้วยสารเคมี (ginsenosides) ซึ่งสามารถออกฤทธิ์คล้ายกับ เอสโตรเจน (estrogen) (31,32)
ขิง (<i>Zingiber officinale</i>)	ยาช่วยให้เลือดแข็งตัวช้า (Anticoagulant / Antiplatelet drugs)	มีโอกาสเลือดออกง่าย และแข็งตัวช้า	gingerol และ shogaol สารสำคัญในขิง ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (30)
ว่านหางจระเข้ <i>Aloe vera</i> L.	ดิจอกซิน (Digoxin); ยารักษาโรคหัวใจ	อาจทำให้อาการข้างเคียงของยาเพิ่มขึ้น เช่น หัวใจเต้นผิดปกติ การมองเห็นผิดปกติ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ง่วงซึม	อะโลอิน(aloin)ที่เป็นสารสำคัญในว่านหางจระเข้ กระตุ้นการขับโพแทสเซียม (Potassium) (25)
	ยาเพิ่มการขับออกของโปแตสเซียม (สแตียรอยด์และยาขับปัสสาวะ)	อาจทำให้เพิ่มการขับออกของโปแตสเซียม มีโอกาสทำเกิดอาการไฮโปคาลีเมีย ได้แก่ กล้ามเนื้อล้า ตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ ใจเต้นระริก	

สมุนไพร	ยาแผนปัจจุบัน	ปฏิกิริยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้น	กลไกที่คาดว่าจะเกิดปฏิกิริยา
ว่านหางจระเข้ <i>Aloe vera</i> L.	ทีโอฟีลีน (Theophylline); ยา ขยายหลอดลม	อาจทำให้เพิ่มการขับออกของ โปแตสเซียม มีโอกาสทำเกิด อาการไฮโปคาลีเมีย ได้แก่ กล้ามเนื้อ ล้า ตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ หัวใจเต้น ระริก	อะโลอิน(aloin)ที่เป็นสารสำคัญใน ว่านหางจระเข้ กระตุ้นการขับ โพแทสเซียม (Potassium) (25)
ชะเอม <i>Glycyrrhiza glabra</i> Linn)	ยาในกลุ่มรักษาโรค ความดันโลหิตสูง (Anti-hypertensive drugs)	อาจทำให้ไม่สามารถควบคุมความดัน โลหิตได้ เมื่อใช้ยาในขนาดปกติ	กลีเซอไรซิน (Glycyrrhizin) ที่ เป็นสารสำคัญในชะเอม กระตุ้น การขับโพแทสเซียม (Potassium) ออก และทำให้เกิดการดูดน้ำ กลับในร่างกาย(19)
	ดิจอกซิน (Digoxin); ยารักษา โรคหัวใจ	อาจทำให้อาการข้างเคียงของยา เพิ่มขึ้น เช่น หัวใจเต้นผิดปกติ การ มองเห็นผิดปกติ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ง่วงซึม	
	ยาเพิ่มการขับออกของ โปแตสเซียม (สเตียรอยด์และยาขับ ปัสสาวะ)	อาจทำให้เพิ่มการขับออกของ โปแตสเซียม มีโอกาสทำเกิด อาการไฮโปคาลีเมีย ได้แก่ กล้ามเนื้อ ล้า ตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ หัวใจเต้น ระริก	
	ทีโอฟีลีน (Theophylline); ยา ขยายหลอดลม	อาจทำให้เพิ่มการขับออกของ โปแตสเซียม มีโอกาสทำเกิด อาการไฮโปคาลีเมีย ได้แก่ กล้ามเนื้อ ล้า ตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ หัวใจเต้น ระริก	
มะขามแขก (<i>Senna alexandrina</i> P.Mille)	ดิจอกซิน (Digoxin); ยารักษา โรคหัวใจ	อาจทำให้อาการข้างเคียงของยา เพิ่มขึ้น เช่น หัวใจเต้นผิดปกติ การ มองเห็นผิดปกติ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ง่วงซึม	เซนโนไซด์ (sennoside) ที่เป็น สารสำคัญในมะขามแขก กระตุ้น การขับโพแทสเซียม (Potassium) ออก (27)
	ยาเพิ่มการขับออกของ โปแตสเซียม	อาจทำให้เพิ่มการขับออกของ โปแตสเซียม มีโอกาสทำเกิด	

	(สเตียรอยด์และยาขับปัสสาวะ)	อาการไฮโปคาลีเมีย ได้แก่ กล้ามเนื้อล้า ตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ หัวใจเต้นระริก	
--	-----------------------------	--	--

สมุนไพร	ยาแผนปัจจุบัน	ปฏิกิริยาที่คาดว่าจะเกิดขึ้น	กลไกที่คาดว่าจะเกิดปฏิกิริยา
มะขามแขก (<i>Senna alexandrina</i> P.Mille)	ทีโอฟีลีน (Theophylline); ยาขยายหลอดลม	อาจทำให้เพิ่มการขับออกของโปแตสเซียม มีโอกาสทำเกิดอาการไฮโปคาลีเมีย ได้แก่ กล้ามเนื้อล้า ตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ หัวใจเต้นระริก	เซนโนไซด์ (sennoside) ที่เป็นสารสำคัญในมะขามแขก กระตุ้นการขับโพแทสเซียม (Potassium) ออก (27)
เอคินาเซีย (<i>Echinacea angustifolia</i> DC.)	ไซโคลสปอริน (Cyclosporin); ยากดภูมิคุ้มกัน	อาจทำให้ผลของยาอาจลดลง	เอคินาเซียมีผลกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (28)
วาเลอเรียน (<i>Valeriana officinalis</i> L)	ยากล่อมประสาท (benzodiazepine และ เหล้า)	อาจมีผลเพิ่มการกดประสาทของยา	ยากรดวาเลเรนิกในวาเลอเรียนยับยั้งเอนไซม์ทำลายสารสื่อประสาท (GABA) ทำให้ GABA เพิ่ม มีผลลดการทำงานของระบบประสาท ส่วนกลาง (29)

เอกสารอ้างอิง

1. Diamond BJ, Bailey MR. Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. *Psychiatr Clin North Am.* 2013;36(1):73-83.
2. Pedroso JL, Henriques Aquino CC, Escorcio Bezerra ML, Baiense RF, Suarez MM, Dutra LA, et al. Ginkgo biloba and cerebral bleeding: a case report and critical review. *Neurologist.* 2011;17(2):89-90.
3. Benjamin J, Muir T, Briggs K, Pentland B. A case of cerebral haemorrhage-can Ginkgo biloba be implicated? *Postgrad Med J.* 2001;77(904):112-3.
4. Page RL, 2nd, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy.* 1999;19(7):870-6.
5. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*: *CMAJ.* 2006 Apr 25;174(9):1281-2.
6. Lam AY, Elmer GW, Mohutsky MA. Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum* L. *Ann Pharmacother.* 2001;35(10):1199-201.
7. Leung H, Hung A, Hui AC, Chan TY. Warfarin overdose due to the possible effects of *Lycium barbarum* L. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(5):1860-2.

8. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurgery*. 1990;26(5):880-2.
9. Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother*. 1999;33(4):426-8.
10. Alemdaroglu NC, Dietz U, Wolfram S, Spahn-Langguth H, Langguth P. Influence of green and black tea on folic acid pharmacokinetics in healthy volunteers: potential risk of diminished folic acid bioavailability. *Biopharm Drug Dispos*. 2008;29(6):335-48.
11. Werba JP, Giroli M, Cavalca V, Nava MC, Tremoli E, Dal Bo L. The effect of green tea on simvastatin tolerability: *Ann Intern Med*. 2008 Aug 19;149(4):286-7.
12. Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Luscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort: *Lancet*. 2000 Feb 12;355(9203):548-9.
13. Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort: *Lancet*. 2000 Feb 12;355(9203):547-8.
14. Johne A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(4):338-45.
15. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999;12(1):7-10.
16. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother*. 2010;44(5):926-8.
17. Goey AK, Mooiman KD, Beijnen JH, Schellens JH, Meijerman I. Relevance of in vitro and clinical data for predicting CYP3A4-mediated herb-drug interactions in cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(7):773-83.
18. Jones BD, Runikis AM. Interaction of ginseng with phenelzine: *J Clin Psychopharmacol*. 1987 Jun;7(3):201-2.
19. Shader RI, Greenblatt DJ. Phenelzine and the dream machine--ramblings and reflections: *J Clin Psychopharmacol*. 1985 Apr;5(2):65.
20. Almeida JC, Grimsley EW. Coma from the health food store: interaction between kava and alprazolam: *Ann Intern Med*. 1996 Dec 1;125(11):940-1.
21. Seden K, Dickinson L, Khoo S, Back D. Grapefruit-drug interactions. *Drugs*. 2010;70(18):2373-407.
22. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. *Endocrinol Jpn*. 1991;38(2):167-74.

23. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochem Pharmacol* 1999;58:1167-72
24. Liao YR, Leu YL, Chan YY, Kuo PC, Wu TS. Anti-platelet aggregation and vasorelaxing effects of the constituents of the rhizomes of *Zingiber officinale*. *Molecules*. 2012 Jul 26;17(8):8928-3
25. Saka W, Akhigbe R, Popoola O, Oyekunle O. Changes in Serum Electrolytes, Urea, and Creatinine in Aloe Vera-treated Rats. *J Young Pharm*. 2012 Apr;4(2):78-8
26. Celik MM, Karakus A, Zeren C, Demir M, Bayarogullari H, Duru M, et al. Licorice induced hypokalemia, edema, and thrombocytopenia. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31(12):1295-8.
27. Ritsema GH, Eilers G . Potassium supplements prevent serious hypokalaemia in colon cleansing.. *Clin Radiol*. 1994 Dec;49(12):874-6
28. Zhai Z, Liu Y, Wu L, Senchina DS, Wurtele ES, Murphy PA, Kohut ML, Cunnick JE. Enhancement of innate and adaptive immune functions by multiple Echinacea species. *J Med Food*. 2007 Sep;10(3):423-34
29. Murphy K1, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine*. 2010 Jul;17(8-9):674-8
30. Jiang S, Ren D, Li J, Yuan G, Li H, Xu G, et al. Effects of compound K on hyperglycemia and insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus. *Fitoterapia*. 2014;5:58-64.
31. Cho J, Park W, Lee S, et al. Ginsenoside-Rb1 from *Panax ginseng* C.A. Meyer activates estrogen receptor-alpha and -beta, independent of ligand binding. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3510-5.
32. Lee YJ, Jin YR, Lim WC, et al. Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells. *Arch Pharm Res* 2003;26:58-63.