

Warfarin與中草藥之交互作用

中山醫學大學附設醫院藥劑科藥師 李建瑩、施宏哲、蔡敏鈴

壹、前言

在1920年，美國中西部及加拿大西部地區發現牛隻因攝食腐敗的甜苜蓿(sweet clover)發生致命出血的情形。在1931年，Roderick進一步研究發現和牛隻血液中凝血因子II(Prothrombin)下降有關。直到1939年，Campell及Link二人確認引起出血的物質為一種Coumarin的衍生物--Dicoumarol。接著在1948年，合成出一相似結構物Warfarin。

Warfarin是一消旋(racemic)混合物，由二個不同活性的立體異構物R-Warfarin及S-Warfarin所組成。S-Warfarin的效價是R-Warfarin的4~5倍。S-Warfarin的代謝主要經由CYP 2C9，而R-Warfarin的代謝經由CYP 1A2及CYP 3A4，不同的藥物會經由對CYP-450不同substract的代謝而影響S-Warfarin或R-Warfarin，因此Warfarin應視為二個抗凝血作用的藥物。

Warfarin為預防及治療血栓疾病的口服抗凝血劑，一般成人之起始劑量為2-5mg，維持劑量則根據INR (international normalized ratio，國際標準凝血時間比)來調整，理想範圍依適應症而異，常見為2.0-3.0，最低為1.5，最高可達3.5。此藥的使用大幅提高了易產生血栓

疾病病患的存活率，但是Warfarin合適的臨床劑量卻不容易確定。當劑量過低時，預防及治療血栓的效果不彰；而劑量過高時，病患會因過量的抗凝血作用而導致嚴重的出血。因此使用Warfarin的病患和臨床醫療人員都必須對Warfarin的使用具有完整的認識。

隨著中草藥在國外逐漸廣泛的使用，而中國人本身使用中草藥已有一段相當悠久的歷史，所以許多患者常會合併中草藥的治療，因此可能會增強或降低Warfarin的抗凝血作用，所以Warfarin與中草藥的交互作用不可不慎。目前已有許多關於這方面的報告：

貳、增強Warfarin的抗凝血作用

一、當歸 (Angelica sinensis)

基原為繖形科(Umelliferae)植物當歸的根，在美國較常被使用來治療停經後疾患和一些有關月經的問題，當歸一般被認為具有下列作用：(1)血管擴張(Vasodilation)。 (2)子宮刺激(Uterine stimulation)。 (3)抗發炎、解熱(Anti-inflammatory、Anti-pyretic)。 (4)抗痙攣(Anti-spasmodic)。 (5)免疫抑制(Immunosuppresant)。 (6)類

雌激素效果(Estrogen-like effect)。含有六種Coumarin以上衍生物，藉由抑制血小板活性和凝集而產生抗血栓效果。在1999年，Page RL及Lawrence JD發表一位46歲女性每天服用Warfarin 5mg約二年，INR穩定地維持在2~3，而後INR突然地增至4.9入院，但病人否認有任何改變藥物、飲食、酒精或其他生活方式的習慣而可能影響她的INR值。除了最近經中醫師建議每天一至二次服食565mg當歸，約4星期，用以治療停經後症狀(Menopausal symptoms)。而後病患被告知停用當歸四星期後其INR已下降至正常治療範圍內。經此案例得知患者在接受Warfarin治療時應當避免服用當歸以防止不良反應發生^{1,2}。

二、銀杏 (Ginkgo biloba)

基原為公孫樹科 (Ginkgoaceae) 植物葉之萃取物，在美國是一種使用相當普遍的藥用植物，常被認為有增強認知的功能(Improve cognitive function)。其中的成份Ginkgolide B，會抑制血小板活化因子，進而抑制血小板的凝集，並降低血液粘稠性，因此併用Warfarin的患者，應注意出血的危險性。有幾件病例因為攝取銀杏產品而導致出血的報告。例如：在1997年Rosenblatt M及Mindel J共同發表一位70歲的老年人因為每天攝取銀杏產品二次，每次40mg的濃縮銀杏萃取物，之後他感到視力模糊且被診斷出為自發性眼前房出血，而且發現他每天同時也攝取325mg的阿斯匹靈。另一病例是由Rowin

J及Lewis SL在1996年發表一為33歲女性因抱怨廣泛性的頭痛 (Diffuse headache) 而求診，而被診斷出為雙側硬膜下血腫 (Bilateral subdural hematomas)，經由問診得知患者求診前偶爾使用Acetaminophen、短暫的使用Ergotamine-Caffeine和每天二次、每次60mg的銀杏產品約服用二年。而後在1997年Gillber GJ也發表一位72歲的老婦被發現因為每天三次服用50mg銀杏產品，至少6個月後，左側額部硬膜下血腫 (Left frontal subdural hematomas)。目前尚沒有關於銀杏產品和Warfarin合併使用的出血案例報告，但我們建議當病人在使用Warfarin和任何抗凝劑時，應避免合併使用銀杏產品，因為可能會增加服食者嚴重出血的危險性^{3,4}。

三、丹參 (Salvia miltiorrhiza)

基原為唇形科 (Labiatae) 植物丹參的根，丹參雖然在美國使用並不普遍，然而在中國社會卻廣受歡迎。具擴張冠狀動脈的作用，用來治療冠狀動脈疾病，包括心絞痛、心肌梗塞和心衰竭。丹參會抑制thromboxane形成，且會抑制血小板凝集，與Warfarin併用會增加抗凝血作用，INR增加，導致出血的併發症，因此服用Warfarin的病患應避免使用丹參。

有幾個warfarin併服丹參的交互作用案例報告：一位62歲男性在接受人工二尖瓣膜移植手術後，每天服用5mg的Warfarin，而且在幾個星期內INR皆非常穩定，而後卻因肋膜積水 (Pleural effusion) 和心包膜積水 (Pericardial

effusion) 而住院，當時該病患血紅素為7.6mg/dL，INR大於8.4，而後在問診後得知患者在住院前二個星期，每天有服食丹參產品的習慣。另外一位48歲女性，因為每天服用丹參產品約一個月，INR值由4增加至5.6。以及有一位66歲男性，每天服用Warfarin 2-2.5mg約一年，INR穩定維持在2.0，而後由於胃癌出血而住院，且當時發現INR增為5.5，病患在主訴中提到入院前曾使用丹參產品約3至5天，以及甲基水楊酸 (Methyl salicylate) 局部使用的中國藥用油 (Chinese medicated topical oil)。而在後面兩個病例中經由停止丹參的使用後INR皆恢復原來的數值，所以丹參和Warfarin合併使用有明顯的實證顯示是禁忌的^{5,6}。

四、大蒜 (*Allium sativum*)

基原為百合科植物 (Liliaceae) 大蒜的鱗莖，被認為具有降血壓的效用，用來治療高血壓，尤其是收縮壓降低特別明顯；具有降血脂的效用，可治療膽固醇血症；也具有抗血栓活性。大蒜會抑制Thromboxane形成，且會抑制血小板凝集，與Warfarin併用會增加抗凝血作用，INR增加，增加出血的危險性。在1990年有一位老人因為每天吃2000 mg的大蒜(約4顆)，過了一段時間後罹患自發性硬膜外血腫 (Spontaneous epidural hematoma)，而且該位老人否認曾經使用非類固醇抗發炎藥或其他會造成出血的藥物。目前沒有明確報告指出大蒜會加強Warfarin的活性，但有一些學者認為大蒜與

Warfarin合併使用時嚴重的交互作用是可能會發生的。因此建議病人使用Warfarin治療時應避免吃大蒜，尤其有攝取大量大蒜習慣且併用Warfarin的病患應當常常監測INR⁷。

五、生薑 (*Zingiber officinale*)

基原為薑科(Zingiberaceae)植物薑的鮮根莖，為止嘔劑及解痙劑，可改善眩暈的症狀和關節炎。曾有報告指出會抑制Thromboxane synthetase而抑制血小板的凝集。若和Warfarin合併使用時更可能會增加出血的機會，因此當合併使用時應該規律且謹慎地監測INR，並且觀察是否產生出血的症候⁸。

六、菊花 (*Chrysanthemum morifolium*)

基原為菊科 (Compositae) 植物菊的頭狀花序，在傳統療法上用於治療偏頭痛 (Migraine headaches)、關節炎 (Arthritis) 和各種類型的過敏症 (Allergies)。具有抑制Serotonin與Histamine的釋放和抑制Prostaglandin的合成，另外也會抑制血小板釋放及凝集的作用⁹。

Parthenolide是艾菊萃取的一種成份，被證實為藥理活性最明顯的成份。然而近來研究發現商業用途上的艾菊產品卻並沒含有大量的Parthenolide。雖然並無人體事件報導艾菊和Warfarin併服後會發生交互作用，但藥理上的資料顯示艾菊具有加強抗凝血的效果。在臨床上，艾菊與Warfarin潛在交互作用的意義尚未被確

認，因此亟待更多的資料來證明病患在使用Warfarin時應避免同時使用艾菊產物，以免產生嚴重的出血反應。

七、魔鬼爪 (*Harpagophytum procumbens*)

基原為胡麻科 (Pedaliaceae)，魔鬼爪是一種昂貴的藥用植物，較常當作止痛劑，治療關節炎 (Arthritis)、痛風 (Gout) 及肌肉痛 (Myalgia)，然而它的藥理資訊卻不多，但是卻曾因合併使用Warfarin而產生紫斑 (Purpura) 的病例報告。它由美國國家毒物諮詢服務機構 (NPIS) 在1991年至1995年毒物學回溯性研究所被報告，然而這個病例包括病人的用藥情況、其他用藥、劑量和療程之主要細節並未被提及，而且因無法獲得更多魔鬼爪和Warfarin交互作用的資訊，所以目前仍建議魔鬼爪和Warfarin不可併用¹⁰。

八、木瓜蛋白酶 (Papain)

木瓜蛋白酶是一種蛋白溶解酶 (Proteolytic enzymes) 的混合物，源自於木瓜 (Papaya)。具有改善水腫 (Edema)、發炎反應 (Inflammation)、帶狀疱疹症狀 (Herpes zoster symptoms)、腹瀉 (Diarrhea) 和乾癬 (Psoriasis symptoms) 等症狀。另外木瓜蛋白酶也會影響凝血。而美國毒物諮詢中心回溯性研究，自1991至1995年在美國本土有關木瓜蛋白酶和Warfarin會產生交互作用之資料，其中發現一位患者原本長期服用Warfarin，且INR相當穩定，後來因減肥而開始服用木

瓜蛋白酶。之後因接受心臟外科治療而住院，當時經檢查得知其INR值為7.4，而在停用warfarin和木瓜蛋白酶後，其INR值就下降至2.0。但是這個病例的其他細節卻未公佈，不過我們仍建議使用Warfarin時應避免服用木瓜蛋白酶相關產品，除非我們可完全排除木瓜蛋白酶和Warfarin間的交互作用。

參、降低Warfarin的抗凝血作用

一、貫葉連翹 (*Hypericum perforatum*)

基原為福木科 (Guttiferae) 植物貫葉連翹的全草或帶根全草，為抗憂鬱 (Antidepressant) 及抗病毒 (Antiviral) 的常用草藥，會誘發CYP2C9及CYP3A4而影響S-Warfarin及R-Warfarin的代謝，增加Warfarin在肝臟的代謝，降低Warfarin的抗凝血作用，為了避免交互作用，可考慮使用其他抗憂鬱的草藥來治療¹¹。

二、輔酶Q₁₀ (Coenzyme Q₁₀，又稱Ubiquinone或Ubidecarenone)

是一種存在於動植物粒腺體內的維他命前驅物 (Provitamine)，它的作用涉及電子傳遞和作為自由電子捕捉者；是一種抗氧化劑且具細胞膜穩定作用。Coenzyme Q₁₀主要被用來治療一些心臟血管疾病，包括：心衰竭、高血壓、穩定型心絞痛和心室性心律不整，在上述的病患中，醫師有時也會開Warfarin當處方用藥¹²。

Coenzyme Q₁₀的結構和Menaquinone (維他命K₂)相似，所以可能具有促進凝血之藥理性質，另外Coenzyme Q₁₀在體外試驗中已被證實具有類似維他命K的性質，而且已有四例病例報導Coenzyme Q₁₀和Warfarin間的交互作用。在1998年，丹麥的Landbo C及Almdal TP發表一位72歲的老太太因服用Coenzyme Q₁₀而造成Warfarin的療效降低，但在停止服用Coenzyme Q₁₀後，隨之Warfarin的抗凝血作用就逐漸恢復了。在1994年，Spigset O發表一位68歲的老先生，曾因患有肺和腦血管栓塞的病史而以Warfarin控制其病情，歷經6年的用藥期間，其INR多維持在2~3之間，而後因使用Coenzyme Q₁₀一天一次，每次30mg約二個星期後，卻發現INR下降至1.31。一位72歲的老先生，因肺栓塞而服用Warfarin，之後併服劑量未知的Coenzyme Q₁₀出現了低的INR值(1.46和1.27)。另外一位70歲的老太太患有血栓塞的疾病，使用Warfarin以維持穩定的INR值在2~3之間好幾個月，但因使用Coenzyme Q₁₀二星期後其INR值隨之下降至1.46。

上述四個案例皆因服用Coenzyme Q₁₀而使得INR值降低，而在停用Coenzyme Q₁₀後，其INR值則隨即逐漸恢復。因為Coenzyme Q₁₀具有造成血栓併發症的危險性，所以病患應避免Warfarin和Coenzyme Q₁₀之產品併用，若合併使用時，則須在前兩週監測INR以避免造成不良反應產生。

三、綠茶 (Camellia sinensis)

基原為山茶科 (Theaceae) 植物茶的芽葉，綠茶是廣受喜愛的一種飲料，宣稱可預防各種癌症、治療腸胃疾病及加強認知功能，雖然乾燥的綠茶葉已被發現含有大量的維生素K，但一般調泡好的綠茶卻不能做為維他命的補充來源，而大量飲用調泡好的綠茶可能具有拮抗Warfarin的效果。在1999年Taylor JR及Wilt VM共同發表一位44歲男性患者，因置換人工心瓣膜而服用Warfarin預防血栓發生，當他開始飲用大量調泡的綠茶後，其INR值明顯下降，這是經由門診所發現的病例報告，喝了綠茶後他的INR值是1.37，而在未喝綠茶前之22天前其INR值是3.79。當時因無法聯絡上病人，直到一個月後，他再回來門診時其INR值是1.14。病人回憶在上次門診前一週曾每天喝0.5~1加侖的綠茶。而且並無發現其他會引起INR值如此劇烈而戲劇化降低的原因，諸如：病人用藥的改變、藥物的副作用、飲食的改變以及身體狀況¹³。

然而一般人不認為飲用適量綠茶後會明顯降低INR，因此當併服Warfarin時也不須禁止病人使用綠茶，但是當大量飲用綠茶時卻可能降低Warfarin的抗凝血作用。

肆、增強或降低Warfarin的抗凝血作用

人參 (Panax spp)：基原為五加科 (Araliaceae)植物人參的根，目前人參有三種不同的品種，包括美國人參 (Panax quinquefolius)、亞洲人參 (Panax gin-

seng) 以及川七 (*Panax notoginseng*)。人參大多被認為具有增強體能 (Enhancing energy)、疏解壓力 (Reducing the effects of stress) 及改善情緒 (Improving mood) 等功能。而人參皂苷 (Ginsenosides) 是人參的主要活性成份，目前超過60種以上的皂苷被鑑定出來，每一種皂苷的藥理活性視人參生長情形和萃取技術而定，然而有一些研究顯示，作為商業用途的人參產品，其皂苷組成卻有很大的差異，此差異性讓人很難去評估人參的安全性和效能。雖然在人體內人參的正確藥理作用尚未完全明瞭，但經由體外和動物的研究顯示：人參具有促進腎上腺荷爾蒙的合成 (Adrenal hormone synthesis)、降低血糖濃度和促進免疫調節機能之藥效。會影響血小板的附著和血液凝固，人參已證實對血液的凝固作用具有增加及降低的雙重效用。有報告指出服用人參的患者，併用 Warfarin 後其 INR 降低 50%，因此兩者併用時，應嚴密監測其 INR 值，觀察增加或減少 Warfarin 的抗凝血作用¹⁴。

在 1997 年，Janetzky k 及 Morreale AP 指出亞洲人參可能會拮抗 Warfarin 的抗凝效果。一位 47 歲男性，因置換人工心臟瓣膜而連續使用 Warfarin，每週二服用 7.5mg，其餘每天服用 5mg，約九個月，可防止血栓發生，其 INR 一直控制在 3.0 至 4.0 左右，在病患在開始服用人參二星期後，INR 卻降為 1.5，病人否認有改變他的用藥計劃（包括其他非處方或藥用植物的使用）、飲食、酒精或其他生活習慣而影響其 INR 值，但是停用人參二週後，病人

的 INR 恢復到 3.3。Warfarin 若與亞洲人參合併使用時仍可能存潛在嚴重的血栓併發症危險，因此病人使用 Warfarin 時，應當避免合併使用人參。影響 Warfarin 抗凝血作用之生藥整理如表一。

表一 影響 Warfarin 抗凝血作用之生藥¹⁻¹⁴

增加抗凝血作用者	減少抗凝血作用者
當歸 (<i>Angelica sinensis</i>)	貫葉連翹 (<i>Hypericum perforatum</i>)
銀杏 (<i>Ginkgo biloba</i>)	輔酶 Q ₁₀ (Coenzyme Q ₁₀)
丹參 (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	綠茶 (<i>Camellia sinensis</i>)
大蒜 (<i>Allium sativum</i>)	
生薑 (<i>Zingiber officinale</i>)	
菊花 (<i>Chrysanthemum morifolium</i>)	
魔鬼爪 (<i>Harpagophytum procumbens</i>)	
木瓜蛋白酶 (Papain)	

伍、併服 Warfarin 後具有潛在交互作用的生藥產品

生藥產品可能具有一些潛在能力會干擾 Warfarin 的臨床療效，然而對於生藥產品的藥理機轉、治療效果、副作用尚未完全被證實，導致難以推敲生藥產品併服 Warfarin 後交互作用的臨床意義。表二列出了一些被認為具有內在干擾 Warfarin 藥理作用的藥用植物，至於其臨床重要性仍待評估中。

有許多自然植物具有香豆素 (Coumarin)、水楊酸鹽 (Salicylate) 或抗血小板性質 (Antiplatelet properties)，因此若和 Warfarin 一起使用，理論上會發生加強 Warfarin 活性的危險。被認為含有香豆素 (Coumarin) 或香豆素衍生物 (Couma-

rin derivatives)性質的自然植物包括：白芷(*Angelica archangelica*)、金車草花(*Arnica montana*)、茴香(*Pimpinellae anisum*)、阿魏(*Ferula assafoetida*)、芹菜(*Apium graveolens*)、甘菊(*Matricaria chamomilla*)、葫蘆巴(*Trigonella foenumgraecum*)、七葉樹(*Aesculus hippocastanum*)、甘草(*Glycyrrhiza glabra*)、拉維紀草(*Levisticum officinale*)、皺葉歐芹(*Petroselinum crispum*)、西番蓮(*Passiflora inarnata*)、苦木(*Jamaica quassian*)、紅苜蓿(*Trifolium pratense*)和芸香(*Ruta graveolens*)。而綉線菊(*Filipendula ulmaria*)、白楊(*Populus tremuloides*)和柳樹皮(*Salix alba*)被發現含有高濃度的水楊酸。而雀麥(*Bromus japonicus*)、丁香(*Syzygium aromaticum*)、洋蔥(*Allium cepa*)和鬱金(*Curcuma longa*)曾經被報導過含有抗血小板活性。琉璃苣子油(*Borage seed oil*)因為含有亞麻油酸

(γ -linoleic acid)，因此可能會增長凝血時間。另外學者Bogbean也發現到辣椒(*Capsicum trutescens*)曾經被報導過會引起降低凝血能力(Hypocoagulability)而可能引起溶血，雖然沒有確定的案例報告指出Warfarin和那一種藥用植物會發生交互作用，但病人食用上述藥用植物時，若同時使用具有抗凝血效果的藥物，如Warfarin，建議應小心監測任何出血的症狀和INR。甜苜蓿(Sweet clover)含有香豆素衍生物，若和Warfarin合併使用，便可能會增加出血的危險性。然而到目前為止卻不曾有甜苜蓿和Warfarin產生交互作用或在人類間造成出血性疾病的案例報告。而在家畜間卻有好幾例嚴重出血和死亡的病歷被報導過，因此病人食用甜苜蓿和抗凝劑時應該謹慎監測INR和預防出血發生。併服Warfarin後具有潛在交互作用的生藥整理如表二。

表二 併服Warfarin後具有潛在交互作用的生藥¹⁵

增加出血危險性者	
一、含有香豆素(Coumarin)或香豆素衍生物(Coumarin derivatives):	
1. 白芷 (<i>Angelica archangelica</i>)	9. 甘草 (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)
2. 金車草花 (<i>Arnica montana</i>)	10. 拉維紀草 (<i>Levisticum officinale</i>)
3. 茴香 (<i>Pimpinellae anisum</i>)	11. 皺葉歐芹 (<i>Petroselinum crispum</i>)
4. 阿魏 (<i>Ferula assafoetida</i>)	12. 西番蓮 (<i>Passiflora inarnata</i>)
5. 芹菜 (<i>Apium graveolens</i>)	13. 苦木 (<i>Jamaica quassian</i>)
6. 甘菊 (<i>Matricaria chamomilla</i>)	14. 紅苜蓿 (<i>Trifolium pratense</i>)
7. 葫蘆巴 (<i>Trigonella foenumgraecum</i>)	15. 芸香 (<i>Ruta graveolens</i>)
8. 七葉樹 (<i>Aesculus hippocastanum</i>)	
二、含有高濃度的水楊酸 (Salicylate) :	
1. 綉線菊 (<i>Filipendula ulmaria</i>)	3. 柳樹皮 (<i>Salix alba</i>)
2. 白楊 (<i>Populus tremuloides</i>)	
三、含有抗血小板活性 :	
1. 雀麥 (<i>Bromus japonicus</i>)	3. 洋蔥 (<i>Allium cepa</i>)
2. 丁香 (<i>Syzygium aromaticum</i>)	4. 鬱金 (<i>Curcuma longa</i>)
四、含有亞麻油酸 (γ -linoleic acid) :	
1. 琉璃苣子油 (<i>Borage seed oil</i>)	
五、辣椒 (<i>Capsicum trutescens</i>)	

陸、結論

Warfarin為常用的口服抗凝血藥物之一，可降低血栓性栓塞症的危險性。Warfarin屬於治療指數狹窄的藥物，其藥物動力學及藥物藥效學會受到相當多的因子來影響，包括藥物、日常飲食、中草藥和疾病狀態……等。由於Warfarin的劑量-反應相關性相當的複雜，一旦使用Warfarin不當而使INR (international normalized ratio, 國際標準凝血時間比) 偏離正常值時，則會發生一些治療上不應有的困擾，INR過高會引起出血，INR過低則會增加血栓栓塞的情況。本篇文章旨在於探討Warfarin與食物及中草藥之交互作用，藉以提醒正在服用Warfarin的病患注意自己的日常飲食，並使病患瞭解Warfarin與中草藥的交互作用，於使用中草藥時能避免與類似Warfarin之抗凝血劑併用，以減少不良之交互作用，而確保病患之健康。

參考資料：

1. Page RL, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by Dong Quai. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 870-876.
2. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health-Syst Ph* 2000; 57: 1221-1227.
3. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46: 1775-1776.
4. Gilbert GJ. Ginkgo biloba. *Neurology*. 1997; 48: 1137. Letter.
5. Yu CM, Chan JCN, Sanderson JE. Chinese herbs and warfarin potentiation by Danshen. *J Intern Med* 1997; 241: 337-339.
6. Izzat MB, Yim APC, El-Zufari H. A taste of Chinese medicine. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 941-942.
7. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, et al.: Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurg* 1990; 26: 880-882.
8. Backon J, Ginger. inhibition of thromboxane synthetase and stimulation of prostacyclin: relevance for medicine and psychiatry. *Med Hypotheses* 1986; 20: 271-278.
9. Blumenthal M, Gruenwald J, Hall T et al. *The complete German Commission Monographs*. Austin, TX: American Botanical Council 1998.
10. Shaw D, Leon C, Kolev S, et al. Traditional remedies and food supplements; a 5-year toxicological study (1991-1995). *Drug Safety* 1997; 17: 342-356.
11. Michael A, Mancano. Drug interaction with Warfarin: part 5. *Pharm Times* 2000; 66: 8-10.
12. Spigest O. Reduced effect of warfarin caused by ubidecarenone. *Lancet* 1994; 344: 1372-1373.
13. Taylor JR, Wilt VM. Probable antagonism of warfarin by green tea. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 426-428.
14. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health-Syst Ph* 1997; 54: 692-693.
15. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health-Syst Ph* 2000; 57: 1221-1227.