

# 산삼약침 시술 후 발생한 것으로 의심되는 약인성 간손상 : 증례 보고

조희근<sup>1</sup> · 정필선 · 김희영 · 배소연 · 조미진 · 신준혁 · 한세혁 · 나재일 · 설재욱\* · 이상영

청연한방병원, 1: 순창군 보건의료원

## Case of Suspected Drug-Induced Liver Injury after Intravenous Wild Ginseng Pharmacopuncture

Hee Guen Jo<sup>1</sup>, Pil Sun Jung, Hee Young Kim, So Yeon Bae, Mi Jin Jo, Jun Huk Shin, Sae Huk Han, Jae Il Na, Jae Uk Sul\*, Sang Young Lee

*Chung-Yeon Oriental Hospital, 1: Sunchang Health Center and County Hospital*

Wild ginseng pharmacopuncture is a partly used Traditional Korean Medicine's therapy with no previously well documented hepatotoxicity. We report the the first case of suspected drug-induced liver injury (DILI) after intravenous Wild ginseng Pharmacopuncture therapy. Our clinical observation based on patient's laboratory studies, medical history, detailed drug history and ruling out other possible causes. Our patient's suspected diagnosis was wild ginseng pharmacopuncture-induced liver injury with correlation between detailed drug history and laboratory studies. This diagnosis was supported by the Council for International Organizations of Medical Sciences-Roussel Uclaf Causality Assessment Method(RUCAM). This report represents the first documented cases of suspected DILI after intravenous wild ginseng pharmacopuncture therapy, highlighting the need for future research regarding potential hepatotoxicity of Wild ginseng Pharmacopuncture.

Key words : Drug-Induced Liver Disease, Wild ginseng Pharmacopuncture

### 서 론

약인성 간손상(Drug-Induced Liver disease, 이하 DILI)은 오늘날 세계적으로 가장 중요한 건강 문제 중의 하나로서, 모든 의심되는 약물 유해 반응(Adverse Drug Reaction : ADR)중 9.5%가량을 차지하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. DILI는 급성 간부전을 유발하는 등 환자에게 치명적일 수 있기 때문에, 신약의 개발 중단이나 이미 사용되던 약물의 퇴출 결정 등에 가장 중요한 관련 요인이 된다. 우리나라의 경우에도 입원 치료가 필요할 정도의 중증 DILI 환자가 연간 약 2400명에 달하는 것으로 보고<sup>2)</sup>되어 그 빈도가 낮지 않으며, 응급 질환인 전격성 간염(fulminant hepatitis) 환자의 30~40%가 DILI에 의한다는 조사<sup>2)</sup>도 있어 임상에서 약물 사용의 예후와 관련하여 주의 깊게 감별할 필요가 있

는 질환이다.

산삼약침은 산양산삼 또는 자연산 산삼을 증류하여 추출한 약침으로, 주로 경혈이나 압통점에 주입하는 일반적인 약침 시술과는 달리 혈맥주입(=정맥주입)을 주된 시술 방법으로 사용하는 약침이다<sup>3)</sup>. 산삼약침의 임상적 근거는 아직 체계적인 수준의 것으로는 확립되어 있지 않으나, 단일 증례로써 전이암<sup>4)</sup> 등에 대한 유효성 보고가 이루어지고 있다.

한의약 의료에서 가장 중요한 치료 수단으로 사용되는 한약(medicinal herb) 및 약침과 같은 한약 기반 요법들은 상용 합성 약물에 비하여 상대적으로 안전하다는 인식이 있어왔다. 그러나 최근에는 세계적으로 천연 약재의 간독성에 대해 다양한 측면에서의 보고<sup>5)</sup>가 이루어지고 있으므로, 의료용 한약(medicinal herb)과 민간약(folk medicine)에 대한 분명한 구분없이 천연 약재이므로 무조건적으로 안전하다는 주장은 더 이상 설득력을 가질 수 없다. 우리나라에서의 DILI 유발원인에 대한 보고의 경우 그 주 원인이 한약이라는 연구<sup>6)</sup>와, 해당 연구의 결론 도출이 잘

\* 교신저자 : 설재욱, 광주시 서구 시청로 67 (치평동1218-1) 청연한방병원

· E-mail : sjuomd@hanmail.net, · Tel : 062-371-1075

· 접수 : 2013/10/23 · 수정 : 2013/12/02 · 채택 : 2014/01/28

못되었다는 반박<sup>7)</sup> 등으로 논란이 일어난 바 있었다. 때문에 의료 영역 내에서의 한약 간독성 문제에 대하여, 민간약과 구분되는 의료용 한약의 안전성 기준 확립을 위한 연구가 보다 시급한 실정이다. 또한, 한약의 구강 투여와 비교해 볼때 인체에 미치는 영향이 보다 직접적이라 볼 수 있는 정맥 주사 방식의 시술의 경우 해당 요법의 안전성에 대한 신중한 검토가 더욱 중요하다고 할 수 있다. 이런 관점에서 볼 때 산삼 약침의 안전성을 언급한 선행 보고<sup>14)</sup>등이 존재하지만, 현 시점에서 산삼약침의 간독성 여부 등 인체에 미치는 영향에 대한 연구가 충분하다고 보기는 어려운 면이 있다.

저자들은 상기와 같은 문제 인식을 바탕으로 현재까지 분명한 독성 관련 보고가 없었던 산삼약침을 시술한 이후에 발생한 DILI 환자의 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

## 증례

1. 환자 : 허 O O M/64세

2. 치료기간 : 2013년 06월 24일 ~ 2013년 07월 08일(15일간)

3. 주소증

1) 우측 어깨통증 및 움직임 제한

4. 과거력

- 1) 2011년 천식 진단 후 약물치료중
- 2) 2013년 5월 고혈압 진단 후 약물치료(QD)
- 3) 당뇨병(-)

5. 현병력

상기 환자는 2013년03월 무거운 물건을 들다 우측 어깨 통증 발생하여 2013년06월01일 OO 병원에서 시행한 shoulder MRI 검사상 극상근건의 부분단열로 진단 받아 단기 입원후 퇴원하여 경과관찰 중 2013년06월22일 △△병원에서 기력 증진을 위해 산삼약침을 정맥관내 주사 받은 뒤 본원으로 전원.

6. 내복약 및 식이행태

상기 환자는 과거력 관련 약물(천식치료제, 혈압약)을 OO 병원에서 처방받아 복용중이었으며, 처방 구성은 아래와 같았다(Table 1). 평소 건강에 대한 염려가 깊어 환자분 자의로 건강기능식품을 섭취하고자 하여 혈액검사 지표가 개선된 뒤에 하시도록 안내하였으나 2013년07월03일경부터 민들레즙을 민간에서 구하여 섭취하던 중 2013년07월06일 발견되어 복용 중단하도록 하였다.

7. 치료내용

1) 침치료

치료에 사용된 침은 멸균된 stainless steel 호침(0.25x30 mm, 동방침구사, 한국)을 사용하였다.

치료 경혈은 어깨관절을 유주하는 大腸經, 小腸經, 肺經의 경혈을 선택하였으며, 혈위당 10~20 mm의 심도로 15분간 유침하였다.

2) 침전기 자극술

전침은 저주파자극기(GP-304, (주)굿플, KOREA)를 사용하였으며, 전류는 1mA, 전압은 10V로 고정하였고, 주파수는 득기와 유사한 감각을 얻을 수 있는 3Hz로 설정하여 어깨 주변 경혈에 대해 15분간 자극하였다.

3) 부항치료

부항치료는 유관법으로 어깨주변 경근의 이완을 목적으로 10여개 내외의 소독된 부항을 10분간 부착하였다.

4) 한방물리요법

경근저주파치료기의 도자를 어깨에 부착하여 충분한 근육수축을 관찰되는 정도로 전류의 세기를 설정하여 매일 15분간 시행하였다.

Table 1. Composition of Internal Medicine

Ingredients Label	Dose
Acebrophylline 100 mg	BID(2T#2)
Erdosteine 300 mg	BID(2T#2)
Ebastine 10 mg	QD(1T#1)
Tripotassium dicitrato bismuthate 100 mg	BID(2T#2)
Bambuterol HCl 10 mg	BID(2T#2)
Hydrocortisone 10 mg	QD(1T#1)
Losartan Potassium 50 mg	QD(1T#1)

8. 치료 경과

전체 입원기간중 우측 어깨 통증은 휴식시 VAS 8에서 VAS 2~3으로 호전이 되었으나 근력과 관절운동범위의 제한은 뚜렷한 호전이 없었으며, 근력강화를 위한 운동치료의 병행이 필요한 시점에서 2013년 07월07일부터 발열 및 오한 등의 이상 증상 호소. 혈액검사상의 급성신부전 및 독성간염 소견의 개선이 우선시 될 것으로 판단되어 지역 대학병원으로 전원.

9. 혈액검사 항목

2013년06월24일 시행한 혈액검사상 일부지표의 이상상승 소견이 관찰되어 2013년06월27일 중앙표지자에 대한 외부기관 수탁검사를 시행하였으며, 중앙표지자 검사에서는 이상소견이 관찰되지 않았다(Table 2, 3).

입원치료 기간중 혈액학적 지표의 개선도 및 변화를 관찰하기 위해 2013년07월01일, 2013년07월07일 추이검사를 시행하였으며, 2013년07월07일 검사소견상 신장기능관련 지표의 이상상승 소견이 추가로 관찰되어 2013년07월08일 재검하였으나 변화가 없어 대학병원으로 전원하였다(Table 2).

Table 3. Result of Tumor Marker

	27th June
AFP	3.1
CA 19-9	26
CEA	3.6
PSA (Prostate specific antigen)	1.13

Table 2. Progress of Blood Examination

Blood Examination	Reference range	8th July	7th July	1nd July	24th June	31th May	
Hematology	WBC	4.23~9.07	-	14.2	15.7	16.2	9.1
	RBC	4.63~6.08	-	3.93	4.67	4.46	4.61
	Hb	13.7~17.5	-	11.3	13.7	13.2	13.4
	Hct	40.1~51	-	37.3	44	42.3	42.5
	MCV	79~92.2	-	95	94.3	95	92
	MCH	25.7~32.2	-	28.7	29.3	29.5	29.1
	MCHC	32.3~36.5	-	30.2	31.1	31.2	31.5
	Platelet	163~337	-	655	761	526	419
	seg	34.0~67.9	-	74.4	70.7	-	-
	Lympho	21.8~53.1	-	17.2	22.2	-	26.7
Serology	mid	0.8~7.0	-	8.4	7.1	-	-
	ESR	0~10	-	86	65	101	20
Chemistry	CRP	0~5.0	89.5	-	9.4	-	0.51
	Protein, Total	6.0~8.3	-	-	-	7.2	6.5
	Albumin	3.3~5.2	-	-	-	4.1	4.5
	Glucose	70~120	-	-	-	pp3-167	119
	Cholesterol, Total	136~220	-	-	-	160	197
	SGOT	5~40	-	33	33	29	17
	SGPT	5~40	-	31	48	42	17
	r-GTP	16~73	-	245	330	400	49
	B.U.N	8~20	23	22.6	13.8	11.5	12
	Creatinine	0.6~1.3	1.7	1.9	1.1	0.9	1.1
Electrolyte	Bilirubin, Total	0.2~1.2	-	0.8	0.5	0.6	0.28
	A.L.P	105~357	227	727	908	1107	72
EIA	Na	135~145	-	-	-	135	143
	K	3.5~5	-	-	-	3.8	5.3
	Cl	98~110	-	-	-	100	107
	HBs Ag	0.9>Negative	-	-	-	Negative	Negative
EIA	HBs Ab	10.0<Positive	-	-	-	Weakly Positive	Positive (98.42)
	CRP	Negative	-	-	-	Positive (+)	

## 고찰

DILI의 기전은 크게 내인성 간독성(intrinsic hepatotoxicity)와 특이반응(idiosyncrasy)로 나누어 볼 수 있다. 간 손상이 예측되는 외래 화합물(xenobiotics)은 내인성 간독성의 기전으로 간 손상을 초래하게 되며, 특이 반응에 의한 DILI의 경우 간 손상을 예측할 수 없는 외래 화합물에 의한 면역 매개 손상(immune mediated injury)이 주요 기전이 된다<sup>8)</sup>. 많은 경우 상용 합성 약물에서도 임상 시험 과정에서 독성이 발견되지 않으며, 혼합 성분으로 이루어진 천연 약제 등의 경우에도 독버섯과 같은 경우가 아닌 이상 강력한 내인성 간독소가 들어있는 경우는 흔치 않다. 따라서, 많은 경우 DILI는 개인 취약성 요인에 의해 발생하게 되므로 그 예측이 매우 어렵다.

또한, DILI는 간 생검(liver biopsy)를 포함한 어떠한 병리특징적 지표(pathognomonic indicator)도 연관되지 않기 때문에, 다른 원인을 배제하여 나가면서, 원인 산정법(casualty assessment method)을 통해 진단을 해 나가야 한다<sup>9)</sup>. 일반적으로 간손상은 ALT>3×ULN, alkaline phosphatase>2×ULM, 또는 total bilirubin>2×ULN(ALT나 alkaline phosphatase 상승을 동반한 경우) 중 하나의 소견이 나타나는 경우로 정의<sup>10)</sup>한다. 따라서, 본 증례에서의 입원 검사시 환자의 ALP소견이 간손상의 가능성을 드러내었으므로 추가적으로 DILI 여부를 확인하기 위한 원인

산정법을 적용할 필요가 있었다.

DILI의 원인 산정에 현재 국제적으로 통용되는 기준은 CIOMS(Council for International Medical Sciences)의 제안에 의해 개발된 RUCAM(The Roussel-Uclaf casualty assessment method) 척도<sup>11)</sup>와 이와 유사한 형태를 지닌 MV(Maria and Victorino) 척도<sup>12)</sup>의 2가지이다. 양측의 산정 점수 체계는 상호 비교 연구가 이루어졌는데, 이를 통해 RUCAM(=CIOMS) 척도가 MV 척도에 비하여 더 나은 감별력(discriminative power)을 가졌고, 보다 정확한 점수표라는 결론이 도출된 바 있다<sup>13)</sup>. 이러한 연구 결과들에 따라, 본 증례에서도 환자의 진단을 위하여 상기의 RUCAM 척도를 적용하였다.

RUCAM 척도는 증상발현까지 시간, 경과, 위험인자, 동반투여약물, 약물 이외의 간손상 원인조사, 약물의 간독성에 대하여 알려진 기 정보, 재투여에 대한 반응 등 7개 범주로 구성되며, 증상발현까지의 시간은 투여시작부터 시간 및 투여 종료부터 시간으로 다시 나뉘어 총 8개 항목이 된다. 이러한 항목 총점의 결과가 0점 이하는 진단배제, 1-2점은 가능성 희박, 3-5점은 가능성 있음, 6-8점은 가능성 높음, 9점 이상은 매우 가능성 높음으로 해석한다.

상기에서 논의한 기준에 따라 본 증례의 환자를 검토해보면 먼저 간손상의 유형 분류에 있어 ALP 상승이 주요 검사 소견이므로 담즙정체형 간손상(Cholestatic pattern)으로 볼 수 있다. 이

에 따라 RUCAM 점수의 기준을 바탕으로 각각의 항목들을 다음과 같이 적용하였다. ① 증상발현까지의 시간 항목에서는 환자가 호소하는 증상 발현까지의 기간이 산삼약침 최초 투약 후 5-90일의 기준에 부합하므로 2점으로 평가할 수 있으며, 투약 종료부터 증상 발현까지의 시간도 30일 이하에 해당하므로 해당 항목에서 1점을 부여할 수 있다. ② 경과관찰의 경우 환자가 상급 기관으로 전원한 이후로 직접적인 수치 자료를 확보하지는 못하였으나 발병일로부터 6개월 이내의 시점에서 각종 간수치가 정상으로 환원되어 관련 치료를 종료하였다는 환자 보호자로부터의 정보를 확보하였다. 발병 당시의 ALP 수치가 50% 이상 감소되지 않는다면 정상 범위로 복원될 수 없는 상황이었으므로 해당 항목에 2점을 부여하였다. ③ 위험인자의 경우 뚜렷한 음주력과 관련된 항목에서는 0점으로 볼 수 있으나 환자가 55세 이상이라는 점에서 1점으로 평가 가능하다. ④ 동반투약항목에서는 이미 장기간 기존의 약물을 복용하여 왔다는 점에서 동반투약항목의 복용 여부와 증상발현 시점은 인과관계가 없는 것으로 볼 수 있어 역시 0점으로 평가하였다. 이외 ⑤ 약물 이외 간손상 원인 조사에서는 담관폐쇄, 알코올리즘, 저혈압 등에 대한 문제는 용이하게 배제할 수 있었다. 그러나 환자의 기왕력에 간질환과 관련된 문제는 없었음에도 불구하고 IgM anti HAV, anti HCV Ab의 존재 여부에 대한 실험실 검사가 진행되지 않았으며, IgM anti HBc Ab의 경우 산삼약침 시술 이전에 이미 양성 반응을 나타내었음을 확인하였다. 따라서 본 항목에서는 1군 질환에서 4가지 미만 원인을 배제하였으므로 판정하여 -2점을 부여하였다. ⑥ 약물의 간독성 관련 정보에서는 논란의 여지는 있으나, 일단 산삼의 간독성 유발 여부에 대하여 명시적인 결론을 낸 연구가 찾기 어려운 점을 감안하여 0점으로 평가하였다. ⑦ 재투약에 대한 반응의 경우 재투약을 실시하거나 관찰할 수 있는 상황은 거의 불가능하므로 0점을 부여하였다.

이상의 평가를 바탕으로 항목에 따른 평가 점수를 합산할 때, 3점 이상의 RUCAM 점수가 확보되었다. 이는 RUCAM 판정 기준에 따를 때, 가능성 있음(possible)의 결과로 해석할 수 있다. 이를 바탕으로 저자들은 환자의 간손상 소견이 DILI에 관련된 것으로 추정하고 환자의 경과를 관찰하였다.

산삼약침에 대한 종래의 연구는 동물실험의 결과 보고 위주로 임상적 근거로 활용할 수 있는 것이 많지 않은 형편이다. 다만, Normal Saline을 대조군으로 하여 인체에 대한 영향을 관찰한 한 무작위 대조 임상 시험<sup>14)</sup>에서는, 생화학 혈청검사서 이상 반응 및 약물 유해 반응을 보이지 않은 것으로 보고하고 있다. 또한 다른 임상 증례<sup>3)</sup>에서는 산삼약침의 시술 후 AST와 ALT의 상승 소견에 대한 호전 반응을 보고하였다.

따라서, 본 증례에서의 진단에 있어 첫 번째 단계는 산삼약침 시술과 그 이후 발생한 것으로 추정되는 DILI 사이의 직접적 인과관계를 확인하기 곤란하다는 데 있다. 산삼약침과 관련한 기존 선행 연구의 결과물들에 따르면 산삼약침에 내인성 간독성(intrinsic hepatotoxicity)이 존재하여 상기 환자에게 DILI가 발생하였을 것으로 볼만한 근거를 발견하기 어렵다. 더불어, 면역 매개 손상(immune-mediated injury)의 측면을 고려하더라도 본 증

례의 환자는 과거력이나 생활 습관에 있어 명시적 기저 질환 및 간손상과 연관지을 수 있는 음주력 등의 소견이 존재하지 않았다. 이 때문에 본 증례의 병인과 관련해서는 일단 잠재적 개인 취약성(individual susceptibility)을 추정할 수 밖에 없다.

두 번째, 본 증례와 관련하여 DILI의 많은 예에서 약물 상호작용(drug interaction)에 의해 유발될 수 있다는 점이 문제가 된다. 예컨대, 산삼과 유사 약재로 볼 수 있는 인삼이나 서양에서 자주 사용하는 천연 약재인 St John's wort는 prothrombin 시간을 연장시키는 형태로 약물 상호 작용을 유발할 수 있다<sup>15)</sup>는 보고가 존재한다. 반면, 최근 한약과 합성약물의 상호작용을 주제로 한 체계적 고찰에서는 한약의 대다수는 합성 약물과의 상호작용에 기반한 심각한 결과를 유발하지 않는다<sup>16)</sup>고 결론짓기도 하였으므로 한약과 합성 약물의 상호작용에 관한 기준에 대해서는 논란이 지속되고 있는 상황으로 볼 수 있다. 본 증례의 환자의 경우에는 스테로이드 관련 제제를 산삼약침 시술 기간 이전부터 지속적으로 복용해온 경력이 있었다. 이러한 병력과 상기의 연구들을 바탕으로 볼 때, 한약과 합성약물 간 상호작용의 가능성에 대해서는 전적으로 배제하거나 긍정하기 어렵다. 따라서, 본 증례만을 바탕으로 산삼약침과 DILI 사이의 관련성에 대하여 확정적 결론의 도출은 용이하지 않을 것으로 생각된다.

상기와 같은 한계점들에도 불구하고 본 증례는 선행 연구들이 예상하지 못한 산삼약침 투여 후 발생한 DILI 추정진단에 대해 이루어진 첫 증례 보고라는데, 의의를 둘 수 있을 것이다. 현 시점에서 산삼약침의 효능 및 안전성에 대한 임상적 근거는 충분하다고 보기는 어려우므로, 해당 요법이 보다 널리 사용되기 위하여 엄격하게 설계된 추가적 임상 연구가 필요할 것이다. 특히, 본 증례의 논점과 관련하여 향후 산삼약침의 간독성 관련 안전성 확보를 위한 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

## 결 론

본 증례는 산삼약침 시술 후 발생한 DILI 환자에 대한 것으로, 산삼약침의 시술 이후 간손상 소견이 발현하였으며, RUCAM 척도를 적용하여 DILI의 가능성이 있다는 결과를 확인하였다. 향후 산삼약침의 간독성 여부를 확인하기 위한 다각도의 추가적인 임상 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 279(15):1200-1205, 1998.
2. Kim, K.A. Current status of liver diseases in Korea: Toxic and alcoholic liver diseases. Korean J Hepatol 15(Suppl 6):29-33, 2009.
3. Kim, Y.J., Park, D.I., Kwon, K.R. Case report on the Improvement of Liver Functions by Mountain Cultivated

- Wild Ginseng Pharmacopuncture. *J of KPI*. 12(2):107-112, 2009.
4. Kwon, K.R., Park, C.W., La, M.S., Cho, J.K. Clinical Observation of Multiple Metastatic Cancer Patient with Hepatocellular Carcinoma treated with Cultivated Wild Ginseng Herbal Acupuncture Therapy. *J of Korean Acupuncture & Moxibustion Society* 22(2):211-217, 2005.
  5. Stickel, F., Patsenker, E., Schuppan, D. Herbal hepatotoxicity. *J Hepatol*. 43(5):901-910, 2005.
  6. Kim, D.J. Toxic hepatitis induced by various plant preparations and healthy foods. Seoul, National Institute of Toxicological Research. 2003.
  7. Jang, I.S. A Review on the Report about Drug-induced Hepatitis published by the National Institute of Toxicological Research. *J Korean Oriental Med* 25(3):78-89, 2004.
  8. Ahn, B.M. Do Natural Health Products Cause Toxic Hepatitis? *J Korean Med Assoc* 48(5):448-455, 2005.
  9. Lee, W.M, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. *Toxicol Pathol* 33(1):155-164, 2005.
  10. Kim, D.J. The Assessment of Toxic Liver Injury. *Korean J Gastroenterol* 53: 5-14, 2009.
  11. Danan, G., Benichou, C. Causality assessment of adverse reactions to drugs - I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings; applications to drug induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 46(11):1323-1330, 1993.
  12. Maria, V.A., Victorino, R.M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 26(3):664-669, 1997.
  13. Lucena, M.I., Camargo, R., Andrade, R.J., Perez-Sanchez, C.J., Sanchez, De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 33(1):123-130, 2001.
  14. Kwon, K.R. A Clinical Study on the Effects of Intravenous Wild ginseng Herbal Acupuncture on the Human Body. *J of KPI* 7(1):15-22, 2004.
  15. Miller, L.G. Herbal medicinals. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 158: 2200-2211, 1998.
  16. Posadzki, P., Watson, L., Ernst, E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol* 75(3):603-618, 2013.