

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Complementary and alternative medicine remedies in the treatment of oncological patients – possible adverse effects and interactions with drugs: a literature review

Emilija Jacevičiūtė¹, Rūta Minelgaitė¹, Sigita Liutkauskienė²

¹Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

²Department of Conservative Oncology, Hospital of Oncology, affiliate of Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Kaunas, Lithuania

Abstract

Herbs and dietary supplements are commonly used by oncological patients. There often is a lack of scientific evidence on the benefits of these remedies, on the contrary, adverse effects and interactions with medications may cause harm.

Aim. By analyzing scientific literature, to summarize and describe possible adverse effects and interactions with drugs that occur in oncological patients who use herbs or dietary supplements.

Materials and methods. Literature sources were selected from “PubMed”, “ScienceDirect” databases. Furthermore, information was researched in the “Natural Medicines” database of the Therapeutic Researcher Center. Most of the reviewed publications were no older than 10 years.

Results. High intake of licorice suppresses the inhibition of the adrenal–pituitary axis. Cases of hepatotoxicity of kava and chaparral have been reported. QT prolongation is associated with the intake of cesium chloride. Laetrile causes systemic toxicity. Aloe may cause hyperkalemia when interacting with anticancer drugs. Ginkgo, echinacea, milk thistle, garlic, Chinese ginseng, St. John’s wort interact with substrates of certain cytochromes. Green tea possibly interacts with bortezomib and imatinib. Herbs and dietary supplements, including ginkgo, fish oil, Chinese ginseng, ginger, turmeric, may interact with medications that affect clotting function.

Conclusion. Most herbs and dietary supplements which are used by cancer patients may have various adverse effects and interactions with prescribed medications. Therefore, after evaluating the patient's willingness to use complementary and alternative medicine measures, the physician should be able to provide information on the potential benefits and harms of these substances.

Keywords: herbs, dietary supplements, cancer, interactions, adverse effects.

Papildomos ir alternatyvios medicinos priemonės gydant sergančiuosius onkologinėmis ligomis – galimi nepageidaujami reiškiniai ir sąveikos su medikamentais: literatūros apžvalga

Emilija Jacevičiūtė¹, Rūta Minelgaitė¹, Sigita Liutkauskienė²

¹Medicinos fakultetas, Medicinos akademija, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas, Lietuva

²Konservatyviosios onkologijos skyrius, Onkologijos ligoninė, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų filialas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Vaistažolės ir maisto papildai (VMP) yra dažnai vartojami piktybiniais navikais sergančių pacientų. Šių priemonių nauda dažnai yra neįrodyta moksliniais tyrimais ir priešingai – gali sukelti žalos atsiradus įvairiems nepageidaujamiems reiškiniams ar sąveikoms su gydymui skiriamais medikamentais.

Tikslas. Analizuojant mokslinę literatūrą išnagrinėti ir aprašyti galimus nepageidaujamus reiškinius bei sąveikas su medikamentais, kurios pasireiškia onkologiniams pacientams vartojant vaistažoles ar maisto papildus.

Medžiaga ir metodika. Literatūros paieška buvo atliekama „PubMed“, „ScienceDirect“ duomenų bazėse. Taip pat informacijos buvo ieškoma Gydomųjų tyrimų centro „Natural Medicines“ duomenų bazėje. Didžioji dalis apžvelgtų publikacijų buvo ne senesnės kaip 10 metų.

Gausus saldymedžio preparatų vartojimas slopina antinksčių–hipofizės ašies inhibitorinę funkciją. Aprašyti svaigiojo pipiro bei geltonojo keimario hepatotoksiškumo atvejai. Vartojant cezio chloridą galimas QT intervalo pailgėjimas. Laetrilas lemia sisteminį toksiškumą. Alavijas galimai sukelia hiperkalemiją sąveikaudamas su vaistais nuo vėžio. Ginkmedžio, ežiuolės, tikrojo margainio, česnako, kininio ženšenio, paprastosios jonažolės preparatai sąveikauja su tam tikrų citochromų substratais. Žaliosios arbatos preparatai galimai sąveikauja su bortezumibu, imatinibu. Kai kurie VMP, įskaitant ginkmedžio preparatus, žuvų taukus, kininį ženšenį, imbierą, dažinę ciberžolę, gali sąveikauti su krešėjimo funkciją veikiančiais vaistais.

Išvados. Daugelis vėžiu sergančių pacientų naudojamų VMP gali turėti įvairių nepageidaujamų reiškinų bei sąveikauti su pacientui skiriamais vaistais, todėl gydytojas, įvertinęs paciento norą vartoti papildomos ir alternatyvios medicinos priemones, turėtų pateikti pacientui informaciją apie šių priemonių galimą naudą ir žalą.

Raktažodžiai: vaistažolės, maisto papildai, vėžys, sąveikos, nepageidaujami reiškiniai.

1. Įvadas

Papildomos ir alternatyvios medicinos (PAM) priemonės yra plačiai naudojamos Europoje ir visame pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) PAM apibrėžia kaip platų sveikatos praktikų rinkinį, kuris nėra integruotas į sveikatos priežiūros sistemą (1).

JAV atlikto tyrimo duomenimis 36,4% vėžiu sergančių pacientų per 12 mėnesių naudojo bent vieną PAM priemonę, neskaitant vitaminų ir mineralų (2). Vaistažolės ir maisto papildai (VMP) yra PAM preparatų formos, dažniausiai naudojamos siekiant papildyti įprastinę sveikatos priežiūrą, sumažinti šalutinius gydymo poveikius ir pagerinti gyvenimo kokybę. Susirūpinimą kelia tai, jog tokių metodų naudojimas dažnai nėra atskleidžiamas gydytojui, o tai potencialiai žalinga dėl galimų nepageidaujamų reiškinių ir sąveikų su medikamentais. VMP paprastai nėra priskiriami vaistams, todėl daugelyje šalių jų vartojimas, pardavimas nėra taip griežtai reglamentuojamas (3).

Kasdieninėje klinikinėje praktikoje dažnai susiduriama su pacientų ir jų artimųjų noru naudoti maisto papildus ir alternatyvios medicinos priemones tiek specifinio gydymo metu, tiek po specifinio gydymo siekiant išvengti onkologinės ligos progresavimo ar atsinaujinimo. Tyrimai rodo, jog vėžiu sergantiems pacientams dažnai trūksta gydytojų teikiamų mitybos rekomendacijų (4). Norime pabrėžti, kad maisto papildų ir alternatyvios medicinos priemonių nauda dažnai yra neįrodyta moksliniais tyrimais ir priešingai – gali sukelti žalos.

Šios apžvalgos tikslas – analizuojant mokslinę literatūrą išnagrinėti ir aprašyti galimus nepageidaujamus reiškinius bei sąveikas su medikamentais, kurios pasireiškia onkologiniams pacientams vartojant PAM priemones – vaistažoles ar maisto papildus.

2. Medžiaga ir metodika

Literatūros paieška buvo atliekama „PubMed“, „ScienceDirect“ duomenų bazėse.

Buvo naudojami raktažodžių junginiai „cancer complementary medicine adverse effects“, „cancer alternative medicine adverse effects“, „cancer dietary supplements adverse effects“, „cancer herbs adverse effects“. Paieška siaurinta atrinkus dažniausiai aprašomas PAM medžiagas, sąlygojančias nepageidaujamus reiškinius onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams. Naudoti raktažodžiai: „licorice and cancer“, „kava and cancer“, „cesium chloride and cancer“, „chaparral and cancer“, „laetrile and cancer“, „aloe vera and cancer“, „dietary supplements chemotherapy interaction“, „herbs chemotherapy interaction“, „green tea ant cancer“, „antioxidants and cancer“, „vitamin E and cancer“, „herbs anticoagulants interaction“, „herbs antiplatelet agents interaction“, „dietary supplements anticoagulants interaction“, „dietary supplements antiplatelet agents interaction“. Taip pat apie atskiras PAM medžiagas informacijos buvo ieškoma Gydomyjų tyrimų centro (angl. Therapeutic Research Center) „Natural Medicines“ duomenų bazėje. Peržiūrėta daugiau kaip 100 straipsnių, iš kurių atrinkta ir išanalizuota 40. Publikacijas įtraukėme į literatūros apžvalgą, jei jų pavadinimas, santrauka ar raktiniai žodžiai atitiko mūsų darbo tikslą. Didžioji dalis apžvelgtų publikacijų buvo ne senesnės kaip 10 metų, tačiau literatūros paieškos laikotarpis nebuvo ribojamas.

3. Rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Papildomos ir alternatyvios medicinos medžiagų sąlygoti nepageidaujami reiškiniai

3.1.1. Saldymedis

Saldymedis kaip PAM priemonė vartojamas jau tūkstantmečius. Manoma, kad augale esantys cheminiai junginiai, tokie kaip glicirizino rūgštis ir flavanoidai, turi antinavikinį poveikį (5). Saldymedžio šaknies ekstraktų galima rasti žoliniuose preparatuose, vartojamuose prostatos vėžiu sergančių pacientų (6). Flavonoidai pasižymi veikimu prieš įvairių lokalizacijų vėžį, įskaitant plaučių, krūties, skrandžio navikus, gliomas (7). Visgi svarbu žinoti, jog saldymedyje esanti glicirizino rūgštis, vartojant dideliais

kiekiais, slopina antinksčių–hipofizės ašies inhibitorinę funkciją ir gali sukelti mineralokortikoidų pertekliaus sindromą, hipertenziją, hipokalemiją (8). Pacientei, kuri 3 metus kasdien vartojo po 225 mg saldymedžio preparatų, pasireiškė hipertenzinė krizė, išsivystė hipertenzinė retinopatija ir nefropatija (9). Kitai pacientei, 2 mėnesius 3 kartus per dieną gėrusiai saldymedžio šaknų arbatą, išsivystė hipokalemija su torsades de pointes tachikardija (10). 50 metų pacientui, 4 savaites kasdien vartojusiam po 200 mg saldymedžio, pasireiškė visų galūnių paralyžius ir rabdomiolizė (11).

3.1.2. Svaigsis pipiras

Svaigsis pipiras žinomas dėl savo anksiolitinio poveikio (12). Viena iš naujausių tyrimų nustatyta, jog dihidrometisticinas (vienas iš svaigiamame pipire randamų junginių) galimai slopina kolorektalinio vėžio augimą ir plitimą in vitro bei in vivo (13). Nepaisant galimų teigiamų augalo savybių, yra aprašyta klinikinių atvejų, kai svaigiojo pipiro vartojimas siejamas su dideliu hepatotoksiškumu ir kepenų nepakankamumu (14–16). Pacientei, 3 mėnesius 3 kartus per dieną vartojusiai žolinius papildus, kurių sudėtyje buvo 60 mg kavalaktonų (svaigiojo pipiro veikliosios medžiagos) ir 50 mg raudonžiedės pasifloros, pasireiškė sunkus ūmus hepatitas. Atlikta kepenų transplantacija, po kurios pacientė mirė dėl kraujavimo (15). Atsižvelgiant hepatotoksiškumo atvejus, 2002 m. prekyba svaigiojo pipiro preparatais buvo uždrausta daugelyje Europos šalių (17). Lietuvoje maisto papildai, kurių sudedamoji dalis yra svaigsis pipiras, iki šiol nėra leistini (18). Nepaisant to, kai kuriose Europos šalyse draudimas šiuo metu yra panaikintas, o JAV svaigiojo pipiro preparatai niekada nebuvo uždrausti (17). Taigi, pacientai iki šiol turi galimybę įsigyti šio galimai hepatotoksiško preparato užsienio šalyse.

3.1.3. Cezio chloridas

Cezio chloridas – tai neradioaktyvi mineralinė druska, kurios preparatai neretai propaguojami kaip alternatyvi terapija gydant vėžį. Iki šiol nėra aiškių klinikinių duomenų, kurie

pagrįstų cezio chlorido veikimą prieš vėžį, o junginio vartojimas siejamas su sunkiais nepageidaujamaisiais reiškiniais. Aprašyta klinikinių atvejų, kai pavartojus preparato pasireiškė QT intervalo pailgėjimas, gyvybei pavojingos aritmijos, hipokalemija, sinkopė (19–22). 46 metų pacientei, alternatyviam melanomos gydymui 1 mėnesį vartojusiai po 10 g cezio preparatų per dieną, buvo nustatytas pailgėjęs QTc intervalas. Skubios pagalbos skyriuje jai išsivystė torsades de pointes tachikardija, ištikus klinikinei mirčiai pacientė buvo atgaivinta (20).

3.1.4. Geltonasis keimaris

Geltonasis keimaris – krūmas, kurio lapuose yra nordihidroguaiaretinės rūgšties (NDGA). Šis junginys yra tiriamas dėl galimo veikimo prieš vėžį. Geltonasis keimaris buvo naudojamas skausmui malšinti, odos, reumatinėms ligoms bei vėžiui gydyti. Visgi pacientams, nuolat vartojusiems produktus, kurių sudėtyje buvo šio augalo, buvo pastebėtas toksinis poveikis inkstams ir kepenims (17,23). Sheikh ir bendraautorai apžvelgė 13 geltonojo keimario hepatotoksiškumo atvejų, apie kuriuos buvo informuota FDA 1992–1994 metais (23). Daugumai pacientų po geltonojo keimario vartojimo pasireiškė gelta, laboratoriniuose tyrimuose stebėtas transaminazių padidėjimas, kuris išnyko per 1–17 savaitių po preparato vartojimo nutraukimo. 2 pacientams išsivystė ūmus kepenų nepakankamumas, buvo reikalinga kepenų transplantacija, o 4 pacientams ilgainiui išsivystė kepenų cirozė (23).

3.1.5. Laetrilas

XX a. penktajame dešimtmetyje išpopuliarėjusi PAM priemonė vėžiui gydyti – laetrilas – tokiu išliko iki pat devintojo dešimtmečio. 1982 m. Moertel ir kiti tyrime, kuriame dalyvavo 178 vėžiu sergantys pacientai, paneigė teiginį, kad amigdalinai yra kliniškai naudingas onkologiniams pacientams (24). Dar žinomas kaip amigdalinai, laetrilas yra cianogeninis gliukozidas, randamas daugelio vaisių kauliukuose, žaliuose riešutuose, pupelėse, dobiluose. Šiuo metu prekyba laetrilu JAV yra

uždrausta Maisto ir vaistų administracijos (FDA) dėl sąsajos su apsinuodijimu cianidu, tačiau laetrilio produktai yra lengvai įsigijami internete (6,17). Vartojant per burną laetrilas yra hidrolizuojamas beta-gliukozidazės, susidaro hidrolizuotas cianidas, benzaldehidas ir gliukozė. Kartu vartojami vitaminai, ypač vitaminas C, sustiprina amigdaliną virsmą cianidu, taip padidindamas toksiškumas. Aprašytas klinikinis atvejis, kai dėl amigdaliną vartojimo atsirado cianido, pasireiškė sisteminis toksiškumas ir cukrinis diabetas (25). Tyrimai su gyvūnais rodo, kad geriamasis amigdalinas taip pat gali turėti teratogeninį poveikį (26).

3.1.6. Alavijas

Alavijo augalas naudojamas kaip maisto papildas įvairiuose maisto produktuose ir kaip kosmetikos gaminių sudedamoji dalis. Alavijo sudėtyje yra farmakologiškai aktyvių ingredientų, siejamų su priešūždegiminiu, antimikrobiniu, imunomoduliuojančiu ir priešvėžiniu veikimu (27). Alavijo lapai turi skaidraus gelio, kuris gali būti pagamintas į sultis. Šios yra nurodomos kaip potencialus preparatas vėžiui gydyti (6). Paplitęs alavijo vartojimas visuomenėje kelia susirūpinimą dėl galimo toksiškumo. Augalo preparatų vartojimas per burną yra susijęs su viduriavimu, hipokalemija, inkstų nepakankamumu, padidėjusio jautrumo reakcijomis (17). Vyriškos lyties pacientui, sergančiam HER2 teigiamu krūties vėžiu ir vartojusiam kapecitabiną, transtuzumabą bei papildomai gėrusiam 1 l aloe vera sulčių per dieną dvi savaites, išsivystė sunki hipokalemija (28). Neseniai įrodytas alavijo lapų kancerogeninis poveikis žiurkėms, o Tarptautinė vėžio tyrimų agentūra (TVTA) jį priskyrė prie galimų žmogaus kancerogenų (2B grupė) (29).

3.2. Papildomos ir alternatyvios medicinos medžiagų sąveika su medikamentais

PAM preparatai gali turėti ne tik toksinį poveikį, bet ir sąveikauti su pacientui skiriamais vaistais (30). Šios sąveikos sąlygoti nepageidaujami reiškiniai priklauso nuo vaisto

farmakokinetinių (FK) ar farmakodinaminių (FD) savybių. Daugelis su FK susijusių sąveikų pasireiškia dėl fermentų, kurie dalyvauja vaisto metabolizme ar transportavime, pokyčių.

3.2.1. Sąveika su citochromu P450 substratais

Daugumos vaistų metabolizme dalyvauja fermentų superšeima citochromai P450. Jeigu paciento vartojamas maisto papildas inhibuoja citochromą, metabolizuojantį tam tikrą vaistą, to vaisto koncentracija plazmoje gali smarkiai padidėti ir taip sąlygoti didesnę toksiškumą organizmui. Jeigu maisto papildas indukuoja šį fermentą ar inhibuoja fermentą, aktyvuojantį provaistą, gali būti nepasiektas norimas klinikinis efektas dėl per mažos vaisto koncentracijos (31). Ginkmedžio preparatai teoriškai indukuoja CYP2C19, inhibuoja CYP2C9 fermentus. Be to, galima CYP3A4 indukcija ar inhibicija, o šis citochromas dalyvauja daugelio vaistų nuo vėžio metabolizme (17,32). Taip pat yra duomenų apie ežiuolės, česnako, tikrojo margainio, kininio ženšenio preparatų sąveiką su citochromais, todėl skiriant pacientams vaistus, kurie yra citochromų substratai, būtina tai įvertinti. Yra stebima itin ryški paprastosios jonažolės preparatų sąveika su CYP3A4 substratais irinotekanu ir imatinibu (33). Tyrimo duomenimis pacientams, gydomiems irinotekanu ir vartojusiems jonažolės preparatus (300 mg 3 kartus per dieną), dėl CYP3A4 izoformos indukcijos aktyvaus metabolito SN-38 koncentracija plazmoje sumažėjo 42%. Tyrimas naudojant tą pačią jonažolės dozavimo schemą atskleidė, kad imatinibo klirensas padidėjo 43%, o koncentracija plazmoje sumažėjo 30% (34).

3.2.2. Žalioji arbata

Klinikiniai tyrimai rodo, jog žalioji arbata gali sumažinti riziką įvairių lokalizacijų vėžiui atsirasti (35). Tačiau žaliojoje arbatoje esantys polifenoliai, tokie kaip epigalokatechino galatas (EGCG), gali sąveikauti su kai kuriais chemoterapiniais preparatais. Manoma, kad EGCG blokuoja apoptotinį bortezomibo veikimą gydant

mielominę ligą bei glioblastomą (36). Laboratorinis tyrimas su žiurkėmis nustatė, kad žaliosios arbatos ekstraktas stipriai sumažina imatinibo ir jo aktyvių metabolitų maksimalią koncentraciją plazmoje (37).

3.2.3. Antioksidantai

Įvairūs chemoterapiniai preparatai ir spindulinė terapija sukelia chemiškai aktyvių laisvųjų radikalų gamybą. Tai aktyvios nestabilios molekūlės, galinčios pažeisti ląstelių DNR, lipidines membranas. Antioksidantai, pavyzdžiui, vitaminai C, E, selenas, glutationas, gali atiduoti elektroną laisvajam radikalui, taip jį stabilizuodami ir sumažindami galimą žalą. Nepaisant daugelį metų trukusių tyrimų, vis dar trūksta nuoseklių duomenų, patvirtinančių antioksidantų naudingumą vėžio prevencijai ir gydymui (38). Didelių antioksidantų dozių vartojimas, kai yra taikoma chemoterapija ar spindulinė terapija, išlieka kontraversiškas (6). Iš atskirų vitamino E formų buvo tiriamas alfa-tokoferolis, potencialiai galintis užkirsti kelią chemoterapijos ar spindulinės terapijos sukeltam neigiamam poveikiui. Pastebėta, kad vartojant alfa-tokoferolį sumažėja ūminis toksinis radiacijos poveikis pacientams, sergantiems galvos ir kaklo vėžiu (39). Tačiau dideliame atsitiktinių imčių tyrime nustatyta, kad alfa-tokoferolio vartoję pacientai turėjo didesnę naviko atsinaujinimo riziką, jiems dažniau išsivystė nauji pirminiai navikai, o bendras išgyvenamumas buvo mažesnis (40).

3.2.4. Sąveika su antikoaguliantais ir antitrombocitiniais vaistais

Kai kurie pacientų vartojami VMP gali veikti krešėjimo funkciją. Į tai svarbu atsižvelgti, nes onkologinėmis ligomis sergantys pacientai dažnai jau vartoja antikoaguliantus ar antiagregantus. Aptarsime kai kuriuos maisto papildus, galimai veikiančius krešėjimo funkciją.

Manoma, kad ginkmedžio ekstraktuose esantys cheminiai junginiai turi antiagregacinių savybių (41). Taip pat stebimas ginkmedžio sudėtyje esančių biflavonų trombiną inhibuojantis poveikis (42). Ginkmedžio preparatų vartojimas

kartu su varfarinu reikšmingai padidina kraujavimo riziką. Yra aprašytas ne vienas klinikinis atvejis, kai augalo preparatų vartojimas siejamas su kraujavimo įvykiais (43,44). Česnakas, raudonšaknis šalavijas taip pat turi savybę slopinti trombocitų agregaciją (44). Klinikinio tyrimo duomenimis, žuvų taukus vartojant kartu su mažomis aspirino dozėmis sustiprėja antitrombocitinis poveikis pacientams, rezistentiškiems aspirinui (45). Literatūroje aprašoma sąveika tarp gliukazomino ir varfarino, kai vartojant preparatus kartu pailgėja TNS (44). Kininio skudučio, kininio ženšenio, vaistinės ožragės, imbiero, raudonojo dobilo, dažinės ciberžolės, vitamino E preparatai taip pat galimai veikia krešėjimo funkciją, todėl turėtų būti atsargiai vartojami su antikoaguliantais ar antitrombocitininiais vaistais (17,44,46).

4. Išvados

PAM priemonių vartojimas itin paplitęs tarp onkologinėmis ligomis sergančių pacientų, nepaisant to, jog neretai jų veiksmingumui įrodyti trūksta mokslinio pagrindo. Kai kurių preparatų, įskaitant saldymedį, svaigulį pipirą, cezio chloridą, geltonąjį keimarį, laetrilą, alaviją, galima nauda yra labai ribota ir yra būdingi įvairaus sunkumo nepageidaujami reiškiniai. Be to, PAM preparatai, tokie kaip paprastoji jonažolė, žalioji arbata, vitaminas E, gali sąveikauti su pacientui skiriamu gydymu. Kai kurie VMP veikia krešėjimo funkciją, todėl galima sąveika ir su antikoaguliantais ar antiagregantais. Atsižvelgiant į tai bei įvertinus paciento norą vartoti PAM priemones, gydytojas turėtų pacientui suteikti informaciją apie galimą šių priemonių naudą ir žalą.

5. Literatūra

1. 2014-2023 WHO Traditional Medicine Strategy. 2013.
2. John GM, Hershman DL, Falci L, Shi Z, Tsai W-Y, Greenlee H. Complementary and alternative medicine use among US cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2016 105. 2016;10(5):850–64.
3. Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of

- herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol.* 2015;89(6):851–65.
4. Johnston EA, Pols JC van der, Ekberg S. Needs, preferences, and experiences of adult cancer survivors in accessing dietary information post-treatment: A scoping review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2021;30(2):e13381.
 5. Bode AM, Dong Z. Chemopreventive Effects of Licorice and Its Components. *Curr Pharmacol Reports.* 2015;1(1):60–71.
 6. Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M, Tepper J, editors. *Abeloff's Clinical Oncology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014. 519–528 p.
 7. Zhang Z, Yang L, Hou J, Tian S, Liu Y. Molecular mechanisms underlying the anticancer activities of licorice flavonoids. *J Ethnopharmacol.* 2021 Mar 1;267:113635.
 8. Nazari S, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological Effects of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A Review. *Phyther Res.* 2017;31(11):1635–50.
 9. Li J, Fan X, Wang Q. Hypertensive crisis with 2 target organ impairment induced by glycyrrhizin: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(11).
 10. Panduranga P, Al-Rawahi N. Licorice-Induced Severe Hypokalemia with Recurrent Torsade de Pointes. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2013;18(6):593.
 11. Van Den Bosch AE, Van Der Klooster JM, Zuidgeest DMH, Ouwendijk RJT, Dees A. Severe hypokalaemic paralysis and rhabdomyolysis due to ingestion of liquorice. *Neth J Med.* 2005;63(4):146–8.
 12. Smith K, Leiras C. The effectiveness and safety of Kava Kava for treating anxiety symptoms: A systematic review and analysis of randomized clinical trials. *Complement Ther Clin Pract.* 2018;33:107–17.
 13. Pan H, Liu F, Wang J, Zhao M, Wang D, Jia C, et al. Dihydromethysticin, a natural molecule from Kava, suppresses the growth of colorectal cancer via the NLRC3/PI3K pathway. *Mol Carcinog.* 2020;59(6):575–89.
 14. Christl SU, Seifert A, Seeler D. Toxic Hepatitis After Consumption of Traditional Kava Preparation. *J Travel Med.* 2009;16(1):55–6.
 15. Gow PJ, Connelly NJ, Hill RL, Crowley P, Angus PW. Fatal fulminant hepatic failure induced by a natural therapy containing kava. *Med J Aust.* 2003;178(9):442–3.
 16. Stickel F, Baumüller HM, Seitz K, Vasilakis D, Seitz G, Seitz HK, et al. Hepatitis induced by Kava (*Piper methysticum* rhizoma). *J Hepatol.* 2003;39(1):62–7.
 17. Natural Medicines - Food, Herbs & Supplements.
 18. Dėl Lietuvos higienos normos HN 17:2010 „Maisto papildai“ patvirtinimo. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2010 m. gegužės 13 d. įsakymas Nr. V-432. Valstybės žinios 2010; 58-2844.
 19. FDA alerts health care professionals of significant safety risks associated with cesium chloride | FDA.
 20. Young F, Sc B, Pharmd PACPR, Bolt J. Torsades de pointes – a report of a case induced by caesium taken as a complementary medicine, and the literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(3):254–7.
 21. Mahida H, Maludum O, Ugoeke N, Gharia B, Calderon D, Litsky J, et al. Cesium induced acquired long qt syndrome leading to torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(11):A2612.
 22. Horn S, Naidus E, Alper SL, Danziger J. Cesium-associated hypokalemia successfully treated with amiloride. *Clin Kidney J.* 2015;8(3):335.
 23. Sheikh NM, Philen RM, Love LA. Chaparral-Associated Hepatotoxicity. *Arch Intern Med.* 1997;157(8):913–9.
 24. Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, Kvols LK, Sarna G, Koch R, et al. A Clinical

- Trial of Amygdalin (Laetrile) in the Treatment of Human Cancer. *N Engl J Med.* 1982;306(4):201–6.
25. O'Brien B, Quigg C, Leong T. Severe cyanide toxicity from “vitamin supplements.” *Eur J Emerg Med.* 2005;12(5):257–8.
 26. Willhite C. Congenital malformations induced by laetrile. *Science* (80-). 1982;215(4539):1513–5.
 27. Andersen FA. Final report on the safety assessment of aloe andongensis extract, aloe andongensis leaf juice, aloe arborescens leaf extract, aloe arborescens leaf juice, aloe arborescens leaf protoplasts, aloe barbadensis flower extract, aloe barbadensis leaf, aloe bar. *Int J Toxicol.* 2007;26(Suppl. 2):1–50.
 28. Baretta Z, Ghiotto C, Marino D, Jirillo A. Aloe-induced hypokalemia in a patient with breast cancer during chemotherapy. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1445–6.
 29. Guo X, Mei N. Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2016;34(2):77–96.
 30. Gouws C, Steyn D, Plessis L Du, Steenekamp J, Hamman JH. Combination therapy of Western drugs and herbal medicines: recent advances in understanding interactions involving metabolism and efflux. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;8(8):973–84.
 31. Gorman GS, Coward L, Darby A, Raspberry B. Effects of herbal supplements on the bioactivation of chemotherapeutic agents. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65(7):1014–25.
 32. He S-M, Yang A-K, Li X-T, Du Y-M, Zhou S-F. Effects of herbal products on the metabolism and transport of anticancer agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(10):1195–213.
 33. Fasinu PS, Rapp GK. Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs—A Focus on Clinically Significant Findings. *Front Oncol.* 2019;9(1356).
 34. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's Wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(4):323–9.
 35. Hayakawa S, Ohishi T, Miyoshi N, Oishi Y, Nakamura Y, Isemura M. Anti-Cancer Effects of Green Tea Epigallocatechin-3-Gallate and Coffee Chlorogenic Acid. *Molecules.* 2020;25(19):4553.
 36. Jia L, Liu F-T. Why bortezomib cannot go with ‘green’? *Cancer Biol Med.* 2013;10(4):206.
 37. Darweesh RS, El-Elimat T, Zayed A, Khamis TN, Babareh WM, Arafat T, et al. The effect of grape seed and green tea extracts on the pharmacokinetics of imatinib and its main metabolite, N-desmethyl imatinib, in rats. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020;21(1):77.
 38. Athreya K, Xavier MF. Antioxidants in the Treatment of Cancer. *Nutr Cancer.* 2017;69(8):1099–104.
 39. Bairati I, Meyer F, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. Randomized trial of antioxidant vitamins to prevent acute adverse effects of radiation therapy in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5805–13.
 40. Bairati I, Meyer F, Jobin E, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, et al. Antioxidant vitamins supplementation and mortality: A randomized trial in head and neck cancer patients. *Int J Cancer.* 2006;119(9):2221–4.
 41. Pedroso JL, Henriques Aquino CC, Escórcio 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.
 42. Chen TR, Wei LH, Guan XQ, Huang C, Liu ZY, Wang FJ, et al. Biflavones from Ginkgo biloba as inhibitors of human thrombin. *Bioorg Chem.* 2019;92:103199.
 43. Stoddard GJ, Archer M, Shane-McWhorter L, Bray BE, Redd DF, Proulx J, et al. Ginkgo and Warfarin Interaction in a Large

Veterans Administration Population.
AMIA Annu Symp Proc.
2015;2015:1174–1183.

44. Stanger MJ, Thompson LA, Young AJ, Lieberman HR. Anticoagulant activity of select dietary supplements. *Nutr Rev.* 2012;70(2):107–17.
45. Lev EI, Solodky A, Harel N, Mager A, Brosh D, Assali A, et al. Treatment of Aspirin-Resistant Patients With Omega-3 Fatty Acids Versus Aspirin Dose Escalation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(2):114–21.
46. Tsai H-H, Lin H-W, Lu Y-H, Chen Y-L, Mahady GB. A Review of Potential Harmful Interactions between Anticoagulant/Antiplatelet Agents and Chinese Herbal Medicines. *PLoS One.* 2013;8(5):e64255.