

ความปลอดภัยและอันตรายระหว่าง
ยาแผนปัจจุบันกับยาจากสมุนไพร

รศ.ดร.ภาณุ นพมาศ สุนทรเจริญนนท์

HERB + DRUG Interaction

```
graph TD; A[HERB + DRUG Interaction] --> B[Pharmacokinetics]; A --> C[Pharmacodynamic]; B --> B1[Change the Absorption]; B --> B2[Distribution]; B --> B3[Metabolism]; B --> B4[Protein binding]; B --> B5[Excretion]; B --> B6[of the drug thus changing blood level of drug]; C --> C1[Herb may causes]; C --> C2[Additive]; C --> C3[Synergistic]; C --> C4[Antagonistic]; C --> C5[Unidentified Response]; C --> C6[activity in relation to conventional drug];
```

Pharmacokinetics

Change the Absorption

Distribution

Metabolism

Protein binding

Excretion

of the drug thus changing blood level of drug

Pharmacodynamic

Herb may causes

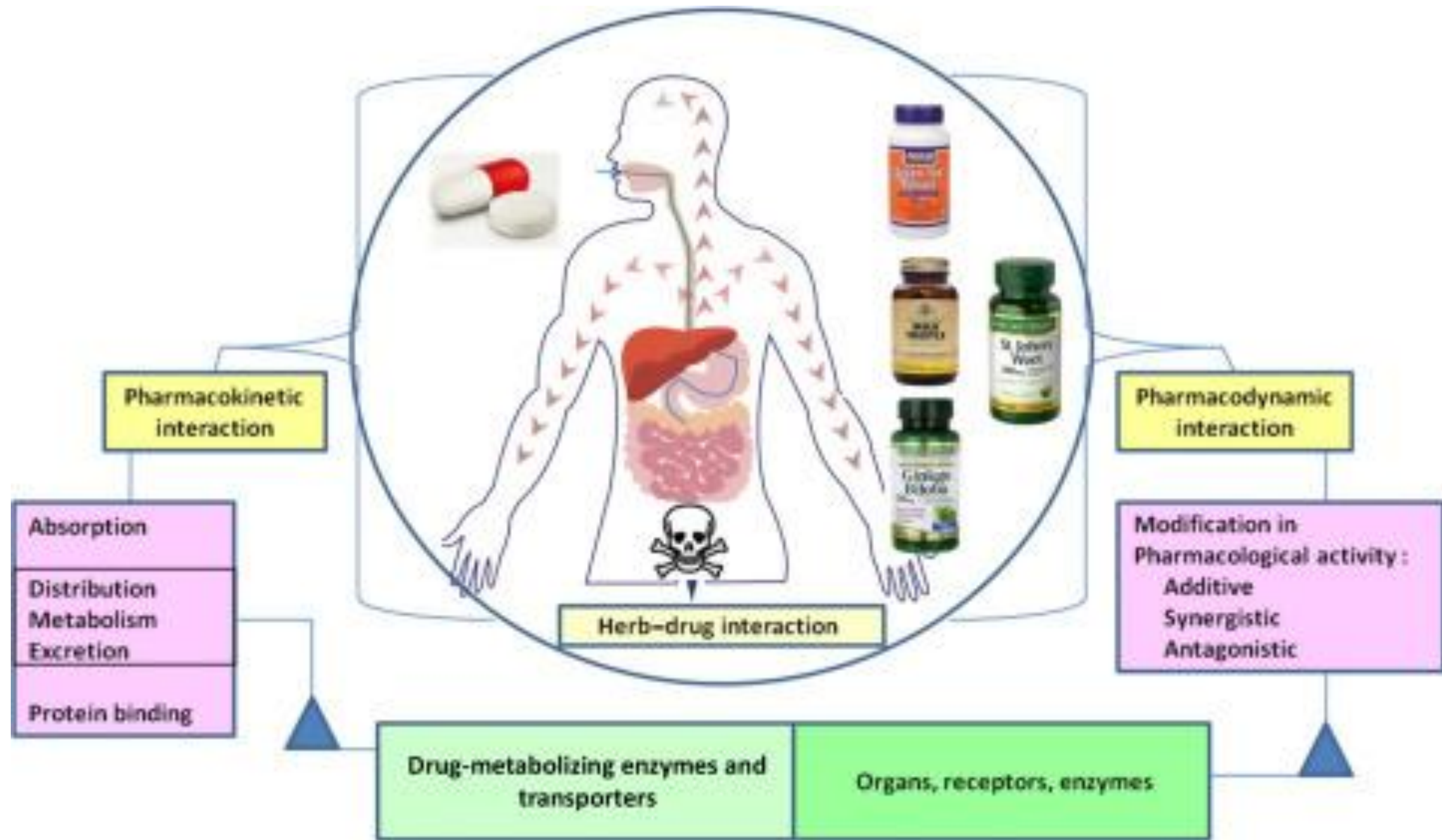
Additive

Synergistic

Antagonistic

Unidentified Response

activity in relation to conventional drug



PHARMACOKINETIC

INTERACTION

Parameter	Increases	Decreases
Absorption	Ginger	Fibers
	Green tea	Mucilage containing herb
	Black pepper	Mucilage containing herb
Metabolism	Guggul	Grape juice
Elimination	Laxative (Aloe)	Liquorices
	Diuretics herbs	

PHARMACOKINETIC

INTERACTION

Herbal drugs which shows Interaction related to Absorption 

ALOE VERA	Interferes with drug absorption through Laxative action (Aloe latex)
	Decrease transit time
	Decrease Intestinal Fluids
GINGKO BILOBA	Decrease effectiveness of Alprazolam by decreasing its absorption.
	Ginkgo decreases absorption of Alprazolam rather than inducing hepatic metabolism of alprazolam.
GINGER	Enhance the absorption of sulfaguanidine and decreases blood sugar

PHARMACODYNAMIC INTERACTION

Additive Effects

Anticoagulant with
Ginkgo Biloba



Synergistic Effects

Antidiabetic medication
with *Gymnema sylvestris*.
เจียวกู่หลาน



Antagonistic Effects

Fluphenzine – Antipsychotic
Flupentixol- Antipsychotic
Procyclidine- Anti cholinergic
drug used in parkinsonism



Evidence of Interaction



Clinical Trials



Case studies from pharmacovigilance



Preclinical Trials

3

1

2

Reason for Herb-Drug Interaction

1. Clinician lack of adequate knowledge about Drug-herb Interaction
2. No quality control and assurance for the purity and safety.
3. No advance research in this field.
4. Blind believe or over believe in Ayurvedic medicine
5. Avoidance of patient history about drug sensitivity
6. Adulteration in herbal drug

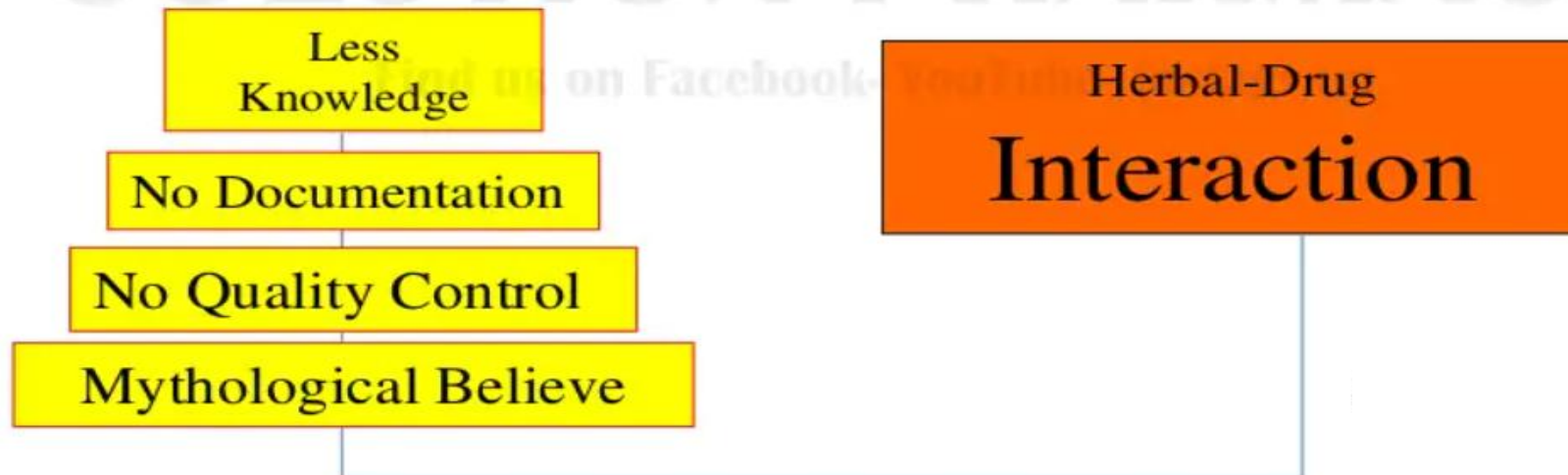
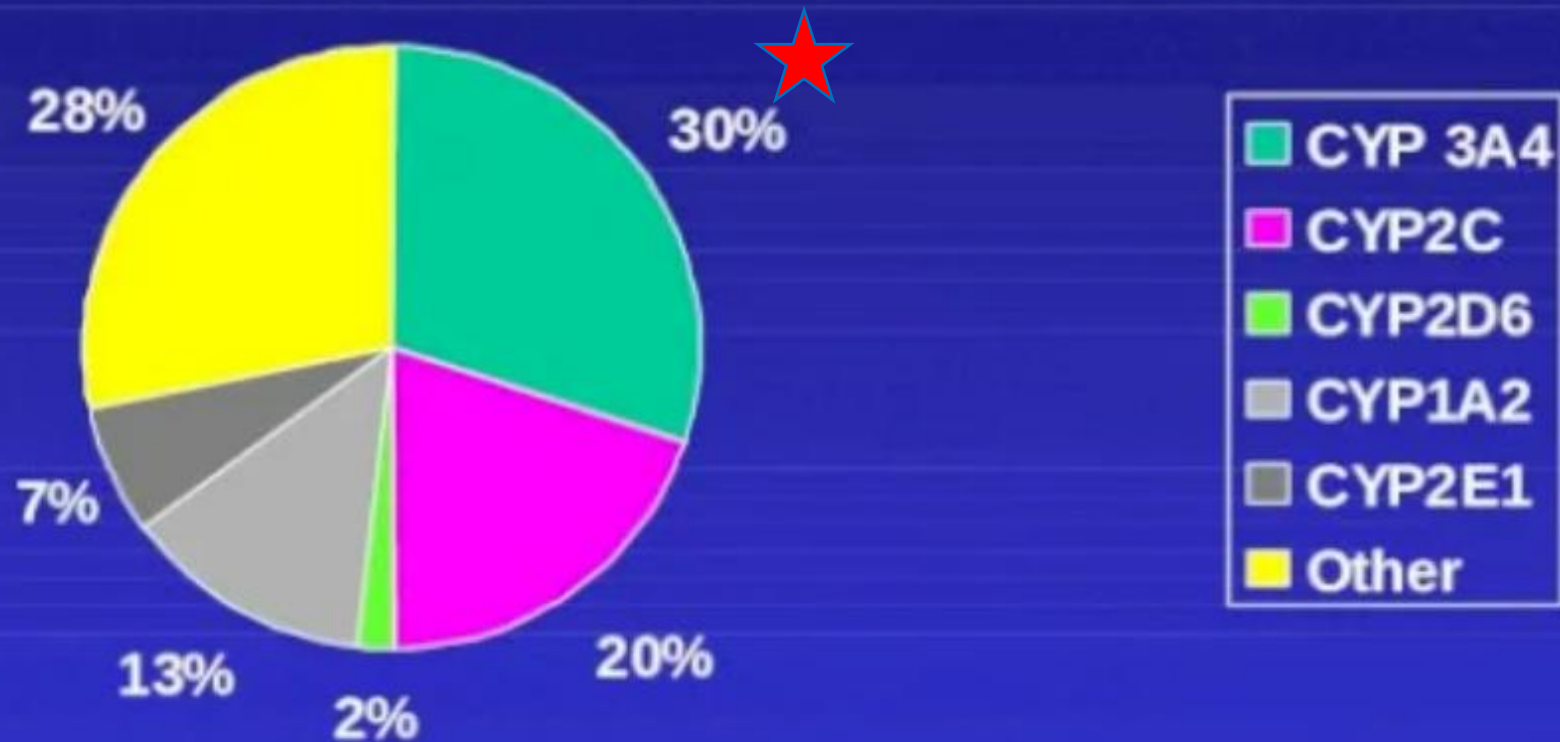


Table 1. The comparisons of severity rating definitions in different databases with current review.

	MicroMedex®	Lexicomp®	NMCD®	Current review
Contraindicated	Do not use combination; contraindicated.	-	-	Interactions with severity rated as “contraindicated” according to MicroMedex®.
Major	Combination may cause life-threatening damage and/or need medical intervention to prevent severe adverse effect.	Effects may result in death, hospitalization, permanent injury, or therapeutic failure.	Do not use combination; contraindicated; strongly discourage patients from using this combination; a serious adverse outcome could occur.	Interactions with severity rated as “major” in any of the three databases.
Moderate	Combination may cause worsen the patient’s condition and/or need to change the therapy.	Medical intervention needed to treat effects; effects do not meet criteria for Major.	Use cautiously or avoid combination; warn patients that a significant interaction or adverse outcome could occur.	Interactions rated as “moderate” and without “major” score in any of these databases.
Minor	Do not need to change the therapy.	Effects would be considered tolerable in most cases; no need for medical intervention.	Be aware that there is a chance of an interaction; advise patients to watch for warning signs of a potential interaction.	Interactions rated as “minor” and without “moderate” or “major” score in any of these databases.
No interaction	-	-	-	There was no documented interaction between the medication and the single entity CHM
No available documented information for the item	-	-	-	There was no available information about the single entity CHM in these databases.

NMCD: Natural Medicines Comprehensive Database.
doi:10.1371/journal.pone.0064255.t001

Relative Levels of P450 isozymes in human liver





กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก
Department of Thai Traditional and Alternative Medicine

รายการยาสมุนไพรที่คัดคุณภาพและสามารถใช่ ทดแทนยาแผนปัจจุบัน 32 รายการ

1. ยาไพล
2. เถาวัลย์เปรียง/สารสกัด/ยาสารสกัด
เถาวัลย์เปรียงสูตรตำรับที่ 1 และ 2
3. ยาประคบ
4. ยาหัตถรารา
5. ยาปราบชมพูทวีป
6. ยาฟ้าทะลายโจร/สารสกัด
7. ยาแก้ไอผสมมะขามป้อม
สูตรตำรับที่ 1 และสูตรตำรับ 2
8. ประสะมะแว้ง
9. ยาราดูบเขย
10. ยายมื่นชัน
11. ยามะขามแขก
12. ยาผสมเพชรสังฆาต
สูตรที่ 1 และ สูตรที่ 2
13. ยาขิง
14. ยาหอมนวโกฐ
15. ยาวานหางจระเข้
16. ยาเปลือกมังคุด
17. ยาพญายอ
18. ยาถึงเจอร์ทองพันชั่ง
19. ยาแก้ลมแก้เส้น
20. ยาทำลายพระสุเมรุ
21. ยาสุขไสยาสน์
22. ยาน้ำมันกัญชา
(THC) 2.0 mg/ml
23. ยาน้ำมันกัญชาทั้งห้า
24. ยาน้ำมันสารสกัดกัญชา
CBD:THC มากกว่าหรือเท่ากับ 20:1
25. ยาน้ำมันสารสกัดกัญชา
CBD:THC ในอัตราส่วน 1:1
26. ยาน้ำมันสารสกัดกัญชา
(THC) ไม่เกิน 0.5 mg/drop /
ไม่เกิน 3 mg/drop
27. ยาหอมเทพจิตร
28. ยากล้วย
29. ยาหือองปิดสมุทร
30. มะระขี้นก
31. ยาพริก
32. ยาเขียวหอม



Scope

01

- ยาฟ้าทะลายโจร
- ยาขมิ้นชัน

02

- ยาชิง
- ยาเถาวัลย์เปรียง

03

- ยามะขามแขก
- ยาธาตุนอบเซย

04

- ยาแก้จุก





ยาฟ้าทะลายโจร

2. ยาฟ้าทะลายโจร

รูปแบบยา

ยาแคปซูล ยาเม็ด ยาลูกกลอน

บัญชี

ยาแคปซูล (รพ.) ยาลูกกลอน (รพ.)

สรรพคุณ / ข้อบ่งใช้

รายการยาพื้นฐาน

- บรรเทาอาการเจ็บคอ

- บรรเทาอาการของโรคหวัด (common cold) เช่น เจ็บคอ
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ

3. ยาฟ้าทะลายโจร

รูปแบบยา

ยาแคปซูล ยาเม็ด

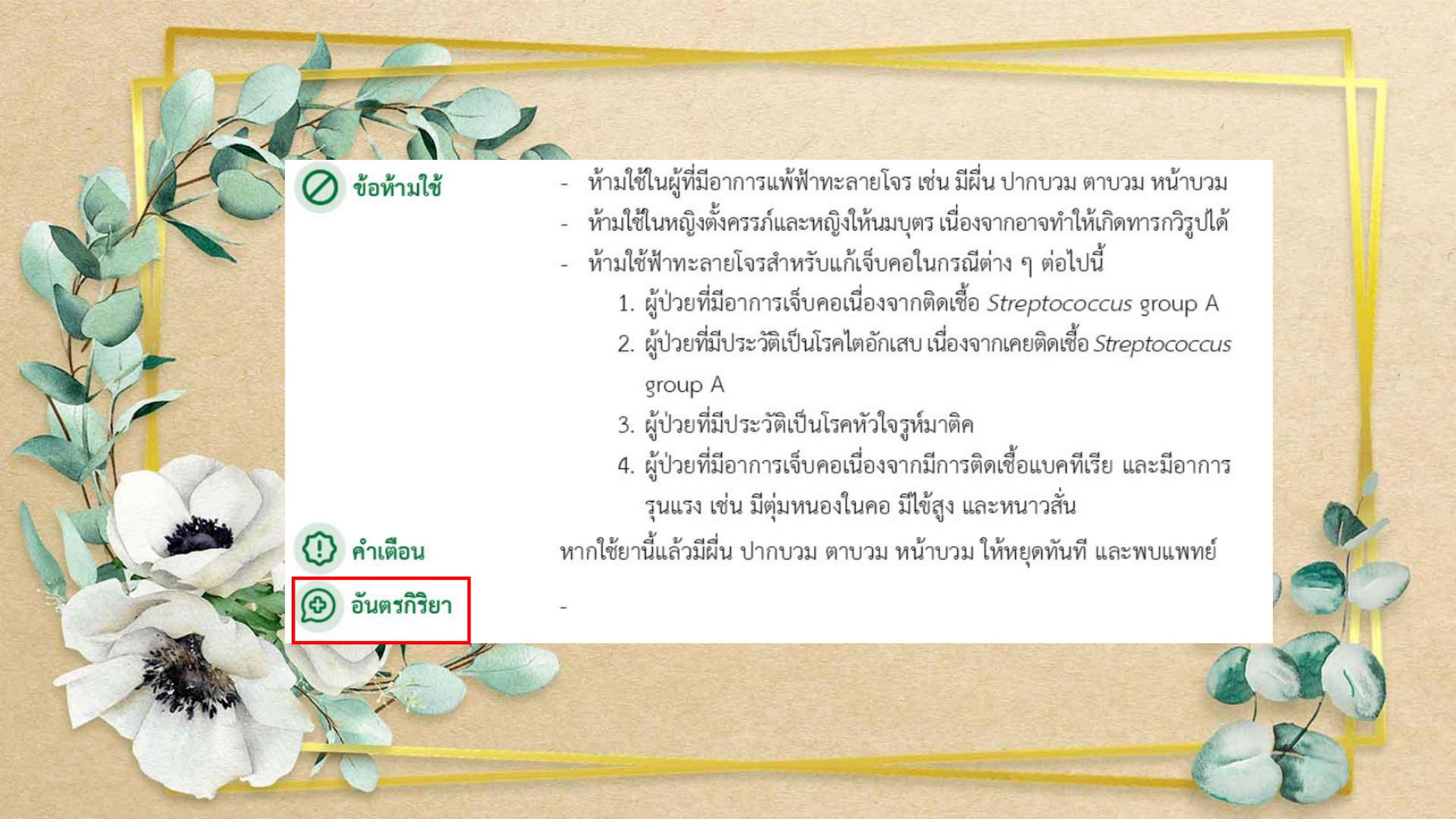
บัญชี

รายการยาพื้นฐาน

สรรพคุณ / ข้อบ่งใช้

บรรเทาอาการของโรคหวัด (common cold) เช่น ไอ เจ็บคอ
น้ำมูกไหล มีไข้

บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร พ.ศ. 2566
ตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร



❌ ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ที่มีอาการแพ้ฟ้าทะลายโจร เช่น มีผื่น ปากบวม ตาบวม หน้าบวม
- ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร เนื่องจากอาจทำให้เกิดทารกวิรูปได้
- ห้ามใช้ฟ้าทะลายโจรสำหรับแก้เจ็บคอในกรณีต่าง ๆ ต่อไปนี้
 1. ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บคอเนื่องจากติดเชื้อ *Streptococcus* group A
 2. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไตอักเสบ เนื่องจากเคยติดเชื้อ *Streptococcus* group A
 3. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจรูห์มาติก
 4. ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บคอเนื่องจากมีการติดเชื้อแบคทีเรีย และมีอาการรุนแรง เช่น มีตุ่มหนองในคอ มีไข้สูง และหนาวสั่น

⚠ คำเตือน

หากใช้ยานี้แล้วมีผื่น ปากบวม ตาบวม หน้าบวม ให้หยุดทันที และพบแพทย์

⊕ อันตรกิริยา

-



ข้อควรระวัง

- หากใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจทำให้แขนขามีอาการชาหรืออ่อนแรง
- หากใช้ติดต่อกันเกิน 3 วัน แล้วไม่ดีขึ้น หรืออาการรุนแรงขึ้น ระหว่างการใช้ยา ควรหยุดใช้และพบแพทย์
- ควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับสารกันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) และ ยาต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด (antiplatelets)
- ควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาลดความดันเลือดเพราะอาจเสริมฤทธิ์กันได้
- ควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่กระบวนการเมแทบอลิซึม ผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP450) เนื่องจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4



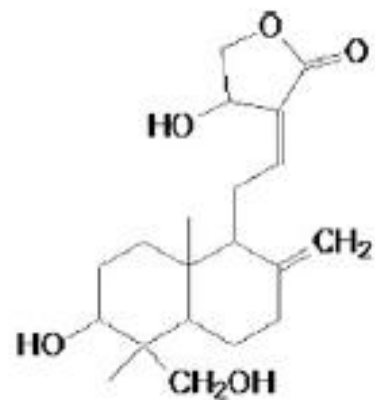
อาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้เกิดอาการผิดปกติของทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง ท้องเสีย คลื่นไส้ เบื่ออาหาร วิงเวียนศีรษะ ใจสั่น และอาจเกิดลมพิษได้

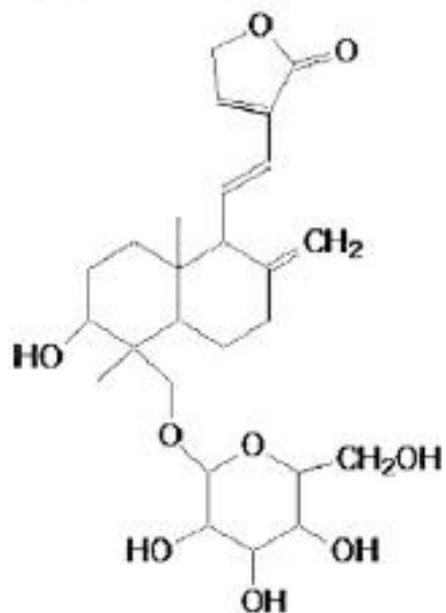


ข้อมูลเพิ่มเติม

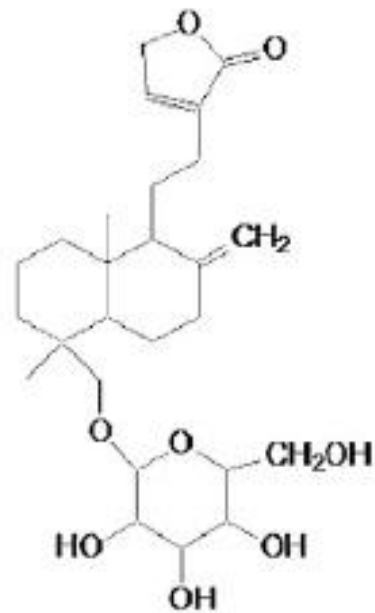
มีรายงานจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (HPVC) ว่าการใช้ยาฟ้าทะลายโจรอาจทำให้เกิด acute generalized exanthematous pustulosis ได้ และอยู่ระหว่างการติดตามข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อเฝ้าระวังอาการ ไม่พึงประสงค์ และขอให้ผู้สั่งใช้ยาหรือจ่ายยารายงานความปลอดภัยมายังศูนย์ HPVC



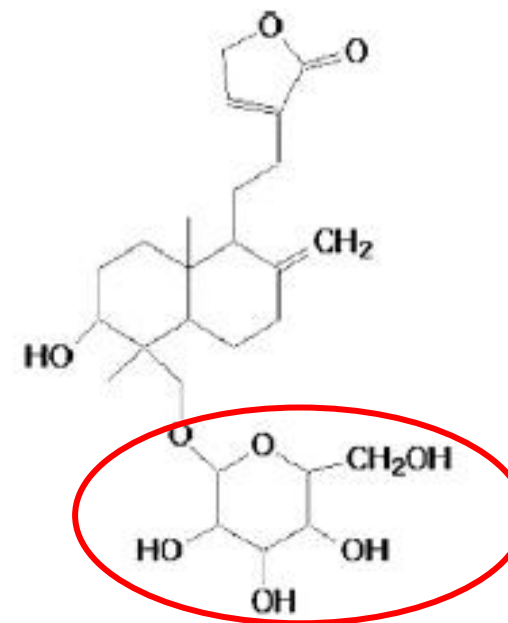
(A) andrographolide



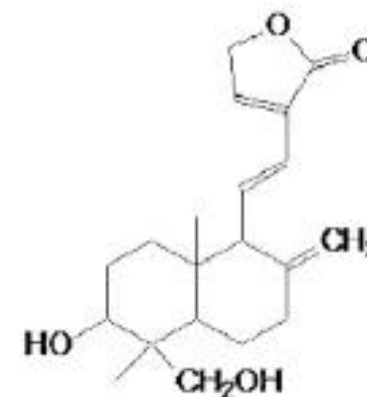
(C) 14-deoxy-11,12-dihydroandrographiside



(D) neoandrographolide



(B) andropanoside



(E) 14-deoxy-11,12-didehydroandrographiside

Chemico-Biological Interactions.
2010;184:458–465

Chemical structure of five components in APE: (A) AG, (B) andropanoside, (C) 14-deoxy-11,12-dihydroandrographiside, (D) neoandrographolide and (E) 14-deoxy-11,12didehydroandrographolide

Future Drug – Herb Interactions

Herb/ Supplement *Andrographis paniculata* (Fah-Talai-Jone)

Drug	Implication	Recommendation
<u>Antiasthmatic</u> -Theophylline	Decrease drug level	Use with caution under supervision of a doctor
<u>Anticoagulant</u> -vitamin K antagonist	Increase drug level	Use with caution under supervision of a doctor
<u>Antidiabetic</u> - Glibenclamide	Increase drug effect	Use with caution under supervision of a doctor
<u>Anti-inflammatory</u> -NSAIDs - Etoricoxib - Naproxen	Decrease drug level, but increase drug effect	Use with caution under supervision of a doctor
<u>Chemotherapy</u> - Cisplatin - 5-fluorouracil (5-FU) - Paclitaxel	Increase drug effect	Use with caution under supervision of a doctor



[https://www.bumrungrad.com/getattachment/26858357-6731-4cde-8756-069ab484b0c5/10-4-Future-drug-herb-interaction-\(New\).pdf?lang=en-US](https://www.bumrungrad.com/getattachment/26858357-6731-4cde-8756-069ab484b0c5/10-4-Future-drug-herb-interaction-(New).pdf?lang=en-US)

Potential Herb-Drug Interactions for Commonly Used Herbs*

Drug	Potential Interaction	Basis of Concern	Recommended Action
Andrographis <i>Andrographis paniculata</i>			
Immunosuppressant medication	<u>May decrease effectiveness of drug.</u>	Theoretical concern based on immune-enhancing activity of Andrographis.	Contraindicated.
Midazolam	<u>May potentiate effects of drug.</u>	Clinical study with healthy volunteers (providing 100 mg/day of andrographolide): pulse rate and blood pressure decreased. ² See note A.	Monitor (medium level of risk).



Further reading: Mills S, Bone K (eds). *The Essential Guide to Herbal Safety*. Churchill Livingstone, USA, 2005.



Interactions

Moderate Interaction

Be cautious with this combination

- Medications for high blood pressure (Antihypertensive drugs) interacts with ANDROGRAPHIS
Andrographis might lower blood pressure. Taking andrographis along with medications that lower blood pressure might cause blood pressure to go too low. Monitor your blood pressure closely.
- Medications that decrease the immune system (Immunosuppressants) interacts with ANDROGRAPHIS
Andrographis can increase the activity of the immune system. Some medications, such as those used after a transplant, decrease the activity of the immune system. Taking Andrographis along with these medications might decrease the effects of these medications.
- Medications that slow blood clotting (Anticoagulant / Antiplatelet drugs) interacts with ANDROGRAPHIS
Andrographis might slow blood clotting. Taking andrographis along with medications that also slow blood clotting might increase the risk of bruising and bleeding.



Minor Interaction

Be watchful with this combination

- Aceclofenac interacts with ANDROGRAPHIS
Andrographis might change the amount of aceclofenac in the body. It is not clear if this will impact the effects of aceclofenac.
- Celecoxib (Celebrex) interacts with ANDROGRAPHIS
Andrographis might change the amount of celecoxib in the body. It is not clear if this will impact the effects of celecoxib.
- Glipizide (Glucotrol) interacts with ANDROGRAPHIS
Andrographis might change the amount of glipizide in the body. It is not clear if this will impact the effects of glipizide.

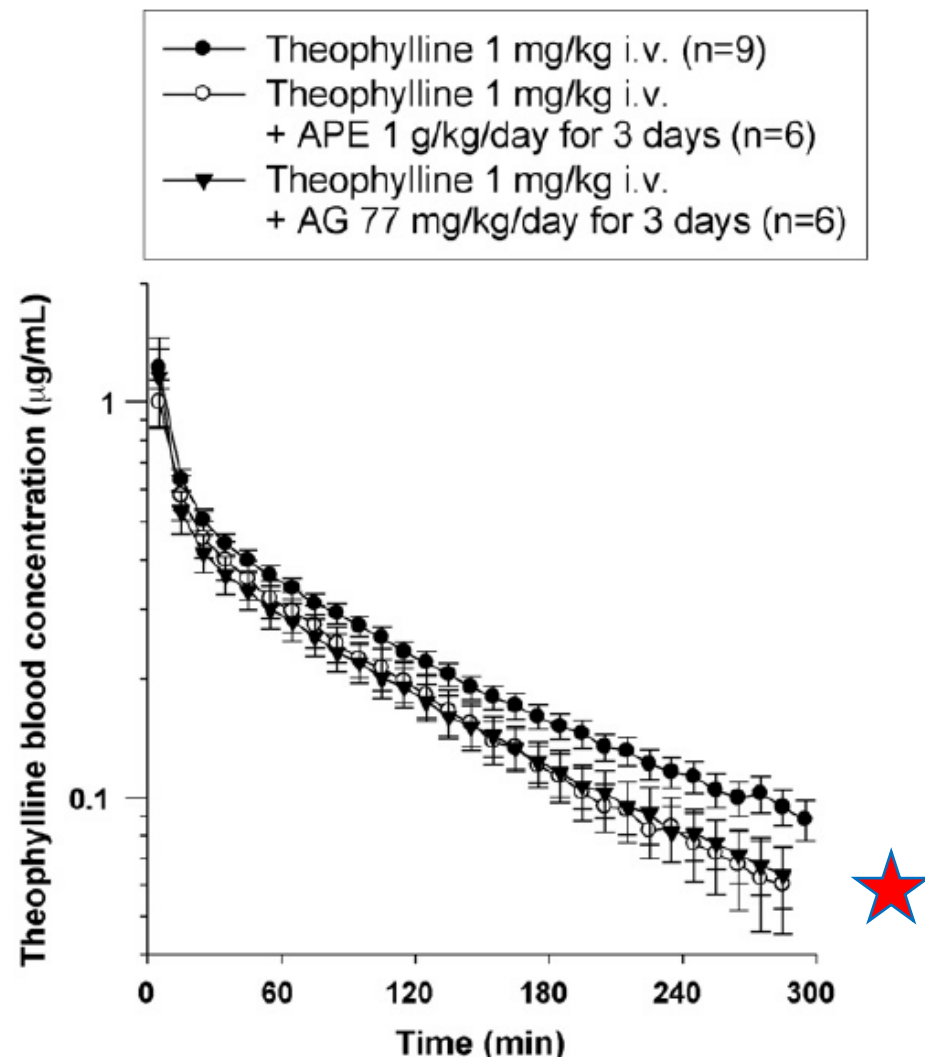
Herb–drug interaction of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide on the pharmacokinetics of theophylline in rats

Chao-Feng Chien^a, Yu-Tse Wu^a, Wen-Chuan Lee^a, Lie-Chwen Lin^b, Tung-Hu Tsai^{a,c,d,*}

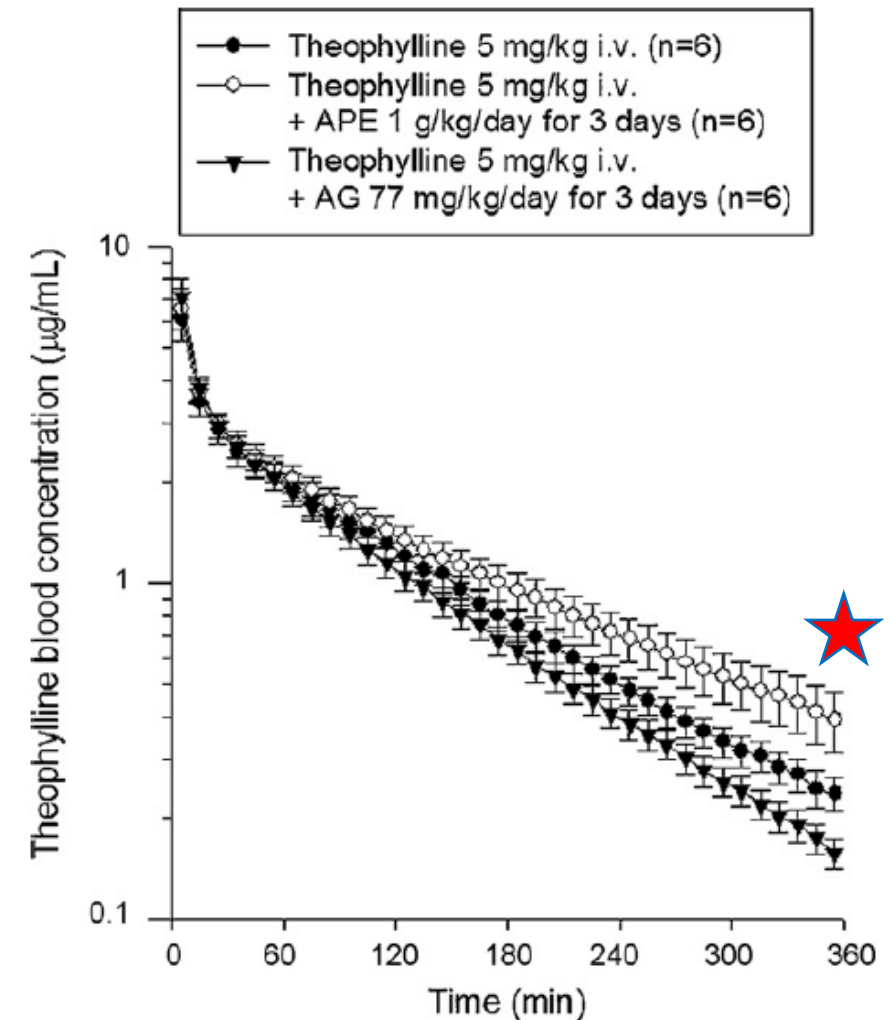
A B S T R A C T

Chemico-Biological Interactions. 2010;184:458–465

Herb–drug interaction has become a serious problem since herbal medicine is extensively used in the modern world. This study investigates effects of *Andrographis paniculata* extract (APE) and its major component, andrographolide (AG), on the pharmacokinetics of theophylline, a typical substrate of cytochrome P450 1A2 enzyme, in rats. After APE or AG pretreatment for 3 days, on the fourth day rats were administered theophylline via femoral vein cannula. The blood theophylline levels were monitored by microdialysis sampling combined with HPLC-UV. The results indicated that the clearance of theophylline was significantly increased and the area under concentration–time curve (AUC) was reduced in both AG and APE pretreated groups at low-dose theophylline administration (1 mg/kg). The elimination half-life ($t_{1/2\beta}$) and mean residence time (MRT) of theophylline were shortened by 14% and 17%, respectively, in the AG pretreated group when high-dose theophylline (5 mg/kg) was given. However, theophylline accumulated in rat of the group with APE pretreatment. This phenomenon suggests that some other herbal components contained in APE may interact with theophylline and retard its elimination when theophylline was administered at a high dose. Our results suggest that patients who want to use CYP1A2-metabolized drugs such as caffeine and theophylline should be advised of the potential herb–drug interaction, to reduce therapeutic failure or increased toxicity of conventional drug therapy.



Theophylline blood concentration–time curve for the control group with theophylline administration alone, pretreatment groups of APE 1 g/kg/day and AG77 mg/kg/day for 3 consecutive days after 1mg/kg theophylline i.v. administration. Data are expressed as mean $\pm$ S.E.M.



Theophylline blood concentration–time curve for the control group with theophylline administration alone, pretreatment groups of APE 1 g/kg/day and AG 77 mg/kg/day for 3 consecutive days after 5 mg/kg theophylline i.v. administration. Data are expressed as mean $\pm$ S.E.M.

Abstract:**Ethnopharmacological relevance:**

Andrographis paniculata Nees (Acanthaceae) is commonly used medicinal plant in the traditional Unani and Ayurvedic medicinal systems. It has broad range of pharmacological effects such as hepatoprotective, antioxidant, antivenom, antifertility, inhibition of replication of the HIV virus, antimalarial, antifungal, antibacterial, antidiabetic, suppression of various cancer cells and anti-inflammatory properties. Andrographolide (AN) is one of the active constituent of the *Andrographis paniculata* Nees extract (APE). They have been found in many traditional herbal formulations in India and proven to be effective as anti-inflammatory drug.

Aim of the study:

To evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic (anti arthritic) herb-drug interactions of *Andrographis paniculata* Nees extract (APE) and pure andrographolide (AN) with etoricoxib (ETO) after oral co-administration in wistar rats.

Materials and methods:

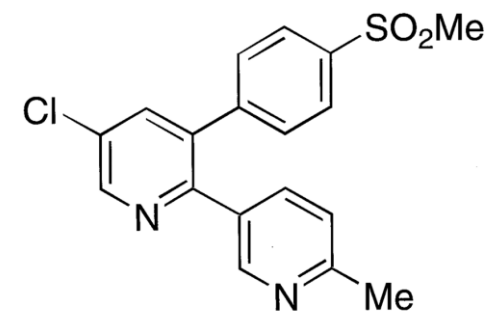
After oral co-administration of APE (200 mg/Kg) and AN (60 mg/kg) with ETO (10 mg/kg) in rats, drug concentrations in plasma were determined using HPLC method. The main pharmacokinetic parameters of C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, MRT, Vd, CL, and AUC were calculated by non-compartment model. Change in paw volume, mechanical nociceptive threshold, mechanical hyperalgesia, histopathology and haematological parameters were evaluated to study antiarthritic activity.

Results:

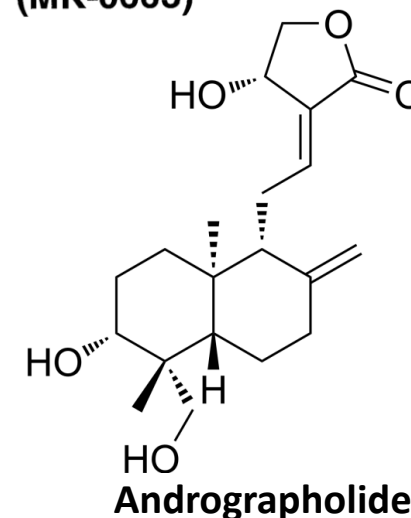
Co-administration of ETO with APE and pure AN decreased systemic exposure level of each compound *in vivo*. The C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ of ETO was decreased whereas Vd and CL of ETO was increased significantly after co-administration of ETO with pure AN and APE. In pharmacodynamic study, ETO alone and ETO+APE (10+200 mg/kg) groups exhibited significant synergistic anti-arthritic activity as compared to groups ETO+AN, APE and AN alone.

Conclusion:

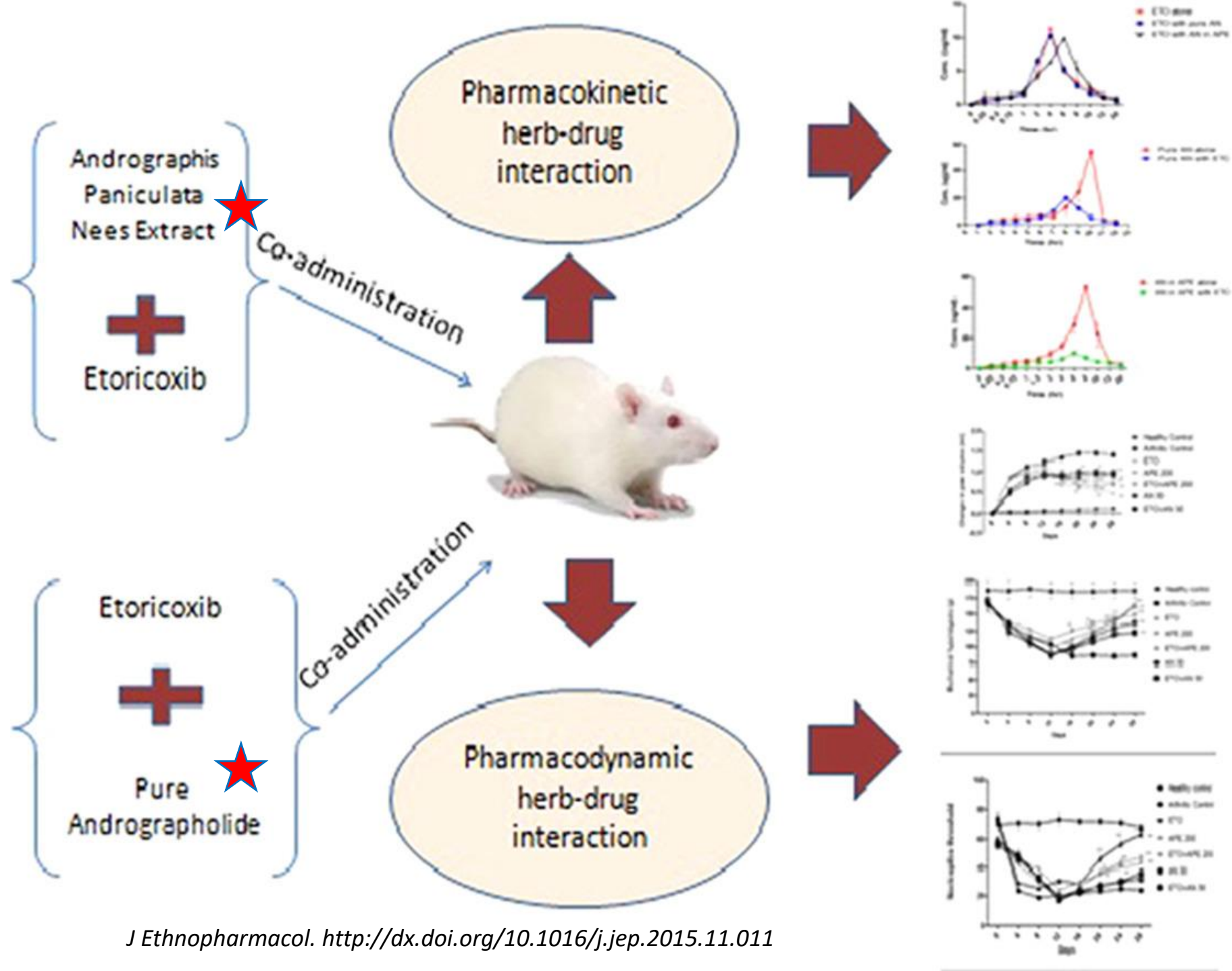
The results obtained from this study suggested that ETO, APE and pure AN existed pharmacokinetic herb-drug interactions in rat which is correlated with anti-arthritic study. Physicians and patients using *A. paniculata* should have the knowledge about its possible herb – drug interaction with ETO.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic herb-drug interaction of *Andrographis paniculata* (Nees) extract and andrographolide with etoricoxib after oral administration in rats

**Etoricoxib
(MK-0663)**



Andrographolide





- The data indicates that AN and some ingredients of APE might have reduced the bioavailability of ETO in rats.
 - We hypothesized that co-administration of APE or AN may affect the cytochrome P450 family of enzymes and an herb-drug interaction will impact the pharmacokinetics of ETO. To evaluate further possible herb-drug interaction pharmacodynamic anti-arthritic study has been performed for the groups with co-administration of APE, AN with ETO followed by histopathological evaluation.
-
- From anti-arthritic study, it was observed that ETO treated group showed better activity than APE+ETO treated group. The reason may be reduction in the pharmacokinetic parameters of ETO by APE. Similarly AN+ETO group showed significantly decrease in activity compared to ETO due to the pharmacokinetic interaction in all parameters.
 - **In conclusion**, the results obtained from this study suggested that ETO, APE and pure AN existed pharmacokinetic herb-drug interactions in rat which is correlated with anti-arthritic study. Significant decrease in C_{max}, AUC, t_{1/2} and increase in V_d, CL of ETO was observed after coadministration with pure AN and APE. Co-administration of ETO with APE and pure AN decreased systemic exposure level of each compound in vivo. Further studies should be done to understand the effect of other herbal ingredients of APE on ETO as well as to predict the herb drug interaction in humans. Physicians and patients using *A. paniculata* should have the knowledge about its possible herb–drug interaction with ETO. The study provided valuable information for rational use of herbal remedies in the treatment of arthritis.

Herb-drug interaction of *Andrographis paniculata* (Nees) extract and andrographolide on pharmacokinetic and pharmacodynamic of naproxen in rats

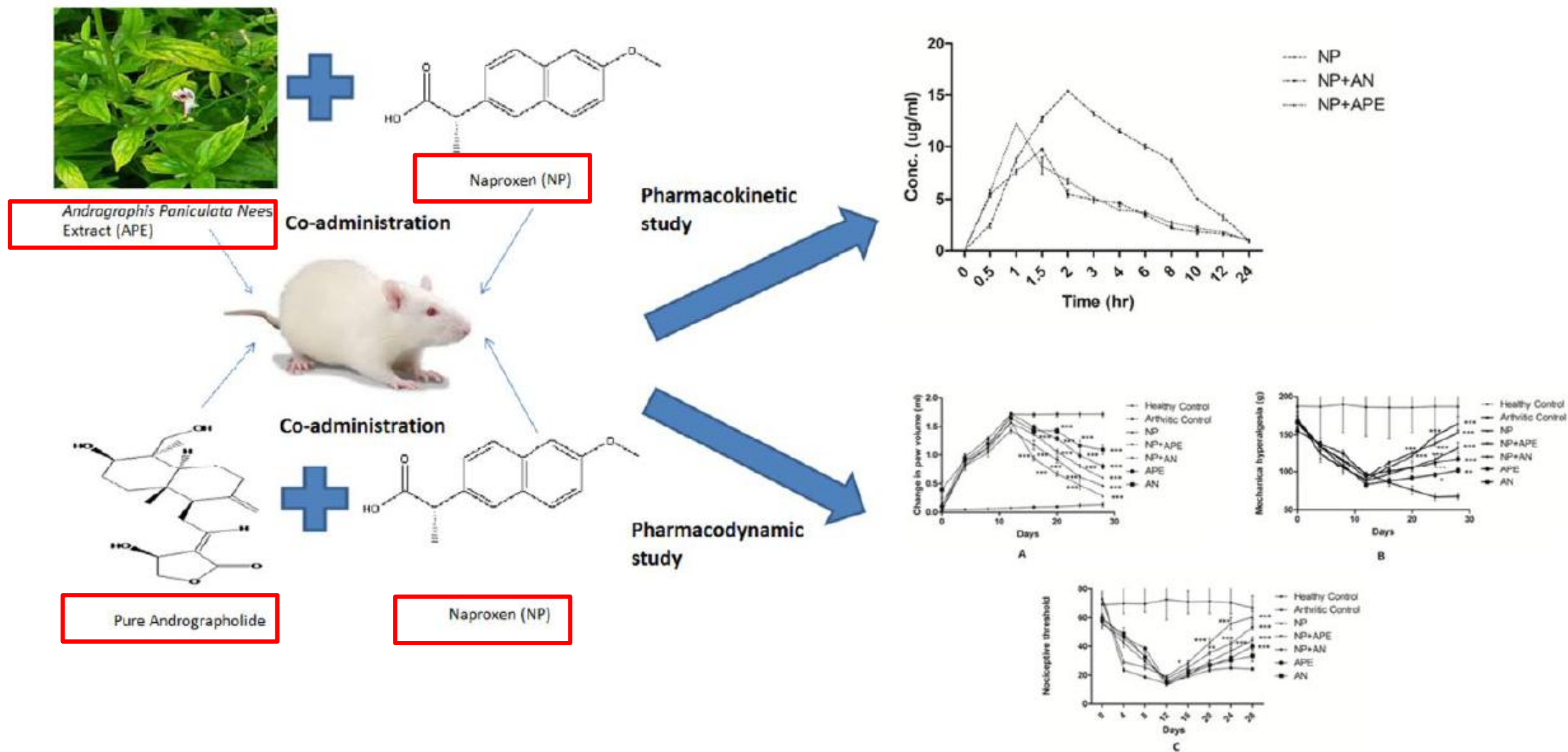
Results:

Co-administration of NP with APE and pure AN decreased systemic exposure level of NP *in vivo*. The C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} of NP was decreased. In pharmacodynamic study, NP (10 mg/kg) alone and NP+AN (10+60 mg/kg) groups exhibited significant synergistic anti-arthritic activity as compared to groups NP+APE, APE and AN alone.

Conclusion:

The results obtained from this study suggested that NP, APE and pure AN existed pharmacokinetic herb-drug interactions in rat which is correlated with anti-arthritic study. The knowledge regarding possible herb –drug interaction of NP might be helpful for physicians as well as patients using AP. So further studies should be done to understand the effect of other herbal ingredients of APE on NP as well as to predict the herb-drug interaction in humans.

Graphical Abstract



Conclusions

- Significant decrease in C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , of NP was observed after co-administration with pure AN and APE.
- Co-administration of NP with APE and pure AN decreased systemic exposure level of NP in vivo.
- The study observed that co-administration of AN and APE changes pharmacokinetics and pharmacodynamics of NP. The knowledge regarding possible herb –drug interaction of NP might be helpful for physicians as well as patients using AP.
- So further studies should be done to understand the effect of other herbal ingredients of APE on NP as well as to
- predict the herb-drug interaction in humans.
- In conclusion, the results obtained from this study suggested that NP, APE and pure AN existed herb-drug interactions in rat.

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction of Andrographolide and Standardized Extract of *Andrographis paniculata* (Nees) with Nabumetone in Wistar Rats

The aim of the study was to investigate the herb–drug interaction of *Andrographis paniculata* Nees (Acanthaceae) and Andrographolide (AN) with nabumetone (NAB) in wistar rats. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions were studied after co-administration of APE and AN with NAB in Wistar rats. In pharmacokinetic studies, significant decrease in C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of 6-MNA after co-administration with pure AN and APE has been observed. T_{max} of 6-MNA has been increased to 2 h from 1.5 h in AN+NAB treated group. Changes in mean residential time, clearance and volume of distribution of 6-MNA in APE+NAB treated group and AN+NAB treated group indicated interference of other components of APE other than AN. In pharmacodynamic study, significant decrease in antiarthritic activity of NAB on concomitant administration with APE and AN has been observed. The study concludes that NAB exhibits pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with APE and AN in rats thus alarms the concomitant use of herbal preparations containing APE and AN with NAB. Further study is needed to understand the mechanism and predict the herb–drug interaction in humans. Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

In conclusion,

- The results obtained from this study suggested that NAB existed pharmacokinetic herb–drug interactions with standardized APE and pure AN in rat which is correlated with anti-arthritic study.
- Significant **decrease** in $C_{\max}$, AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of **6-MNA metabolite** (6-Methoxy-2-naphthylacetic acid) was observed after co-administration with pure AN and standardized APE.
- Co-administration of NAB with standardized APE and pure AN **decreased** systemic exposure level of NAB in vivo.
- Changes in MRT, CL and Vd of 6-MNA in APE+NAB treated group and AN+NAB treated group indicated interference of other components of APE other than AN.
- In pharmacodynamic study, significant **decrease** in antiarthritic activity of NAB on concomitant administration with standardized APE and AN has been observed.
- Further studies should be done to understand the mechanism and the effect of other herbal ingredients of APE on NAB and to predict the interaction in humans.
- Patients and physicians using AP should have the knowledge about its possible herb–drug interaction with NAB. The study provided valuable information for rational use of APE as herbal health supplements in the treatment of arthritis.

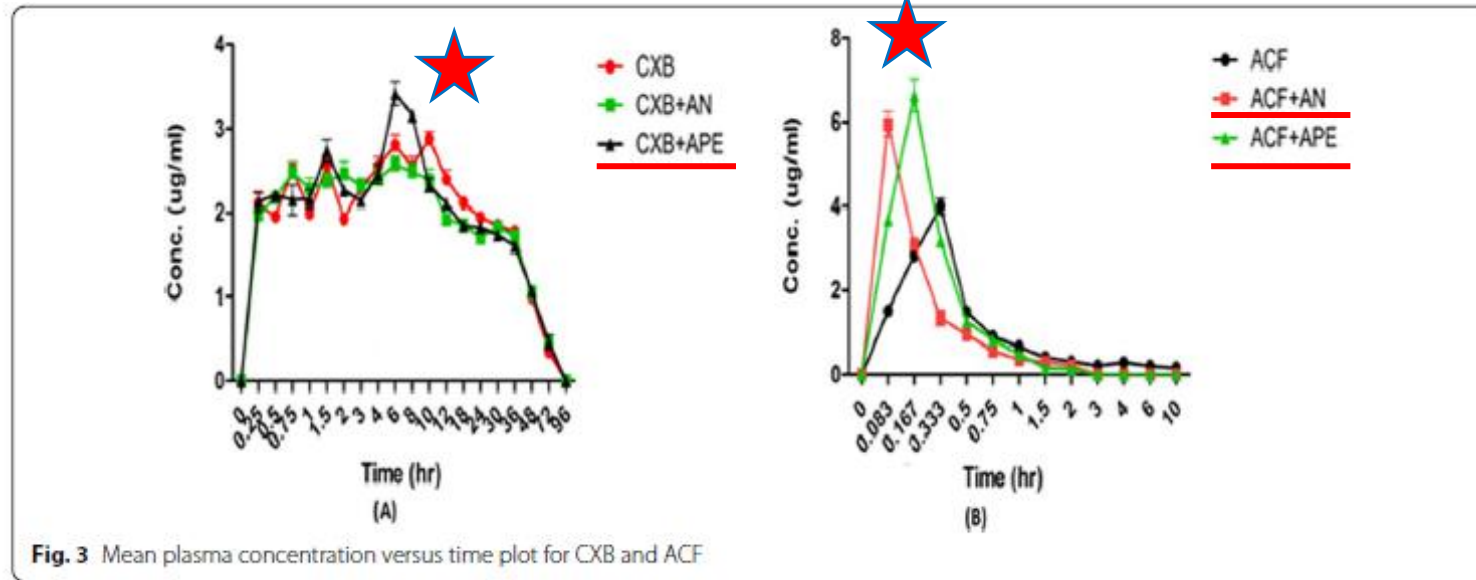
Effect of *Andrographis paniculata* extract and Andrographolide on the pharmacokinetics of Aceclofenac and Celecoxib in rats

Abstract

Background: In India, for the treatment of cold, fever and inflammation, people consume herbal remedies containing *Andrographis paniculata* Nees (APE) as main ingredient, along with NSAIDs. So the purpose of this study is to investigate the effect of APE and pure andrographolide (AN) on the pharmacokinetic of with aceclofenac (ACF) and celecoxib (CXB) after oral co-administration in wistar rats. After co-administration of APE (equivalent to 20 mg/kg of AN) and AN (20 mg/kg) with ACF (5 mg/kg) and CXB (5 mg/kg) in rats, orally, drug concentrations in plasma were determined using HPLC method. Non-compartment model was used to calculate pharmacokinetic parameters like C_{max}, T_{max}, t_{1/2}, MRT, V_d, CL, and AUC.

Results: Co-administration of ACF and CXB with APE and pure AN altered the systemic exposure level of each compound in vivo. The C_{max}, T_{max}, MRT of CXB were increased whereas V_d and CL of CXB were decreased significantly after co-administration of CXB with APE. Whereas co-administration of CXB with AN significantly decreased V_d, CL, and MRT of CXB. The concentration of ACF was increased significantly in co-administered groups with pure AN and APE. The AUC_{0-∞}, AUMC_{0-∞}, MRT, V_d and t_{1/2} of ACF were also significantly decreased in co-administered groups, hence CL of ACF was increased significantly.

Conclusion: This study concludes that APE and pure AN have effect on pharmacokinetic of CXB and ACF in rat. Not only patients but medical practitioners using *Andrographis paniculata* should have awareness regarding probable herb–drug interactions with ACF and CXB.



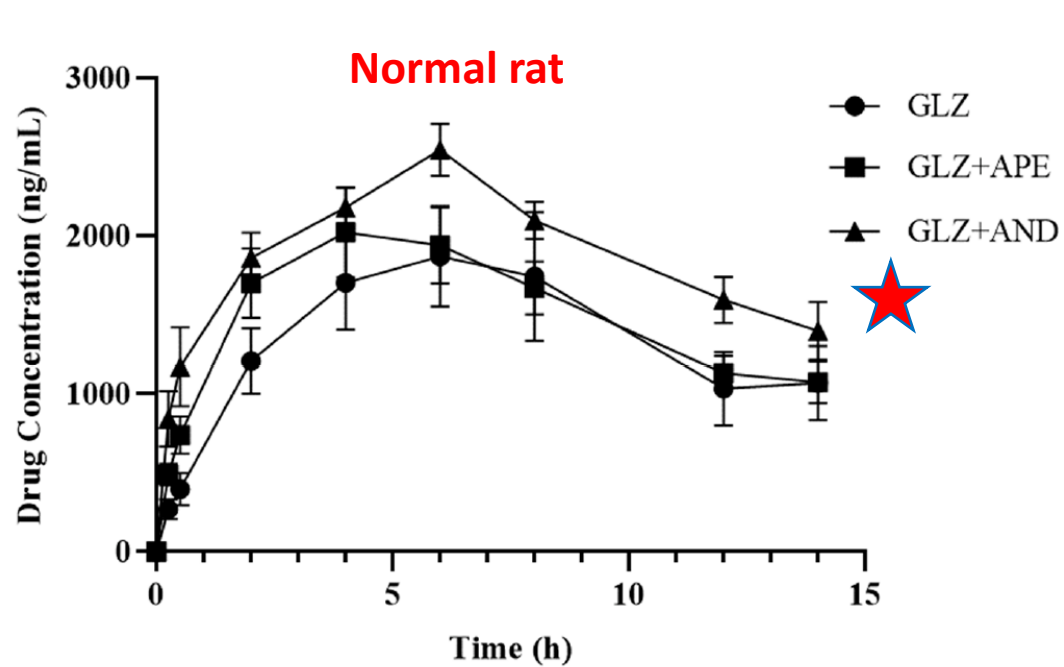
Aceclofenac

- ACF pharmacokinetic results showed that the concentration of ACF was **increased** significantly in co-administered **groups with pure AN and APE**.
- Administration of APE along with CXB might result in an **increase** in the bioavailability of CXB and can lead to toxicity.
Celecoxib
- The study concludes that AN and APE have **definite interactions with the pharmacokinetics of CXB & ACF**.
- Co-administration of APE or AN may lead to a reduction in the potency of CXB & ACF and hence pharmacodynamic study will be more helpful for further understanding.

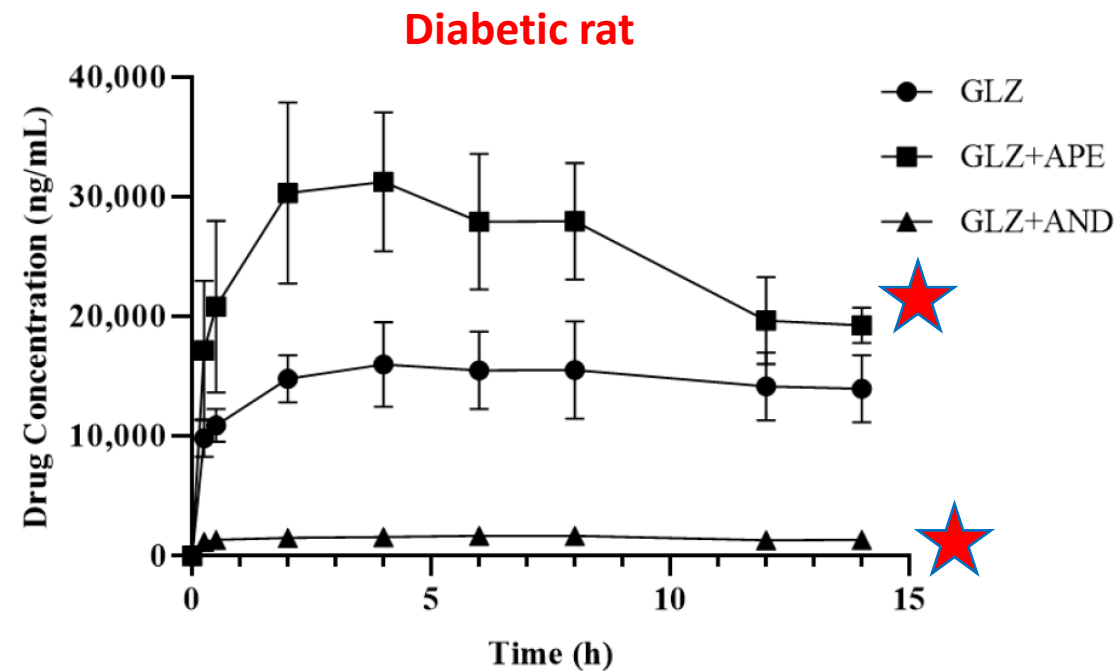
Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions of Glipizide with *Andrographis paniculata* (Burm. f.) and Andrographolide in Normal and Diabetic Rats by Validated HPLC Method

Abstract: Co-administered medicinal herbs can modify a drug's pharmacokinetics (PK), effectiveness, and toxicity. *Andrographis paniculata* (Burm. f.) ethanolic extract (APE) and andrographolide (AND) (a potent CYP2C9 inducer/inhibitor) can alter the pharmacokinetic parameters of glipizide (GLZ). This study aimed to determine the potential pharmacokinetics of herb–drug interactions between GLZ and APE/AND in the plasma of normal and diabetic rats using the HPLC bioanalysis method. The glipizide bioanalytical method established with RP-HPLC/UV instrument was validated following the EMA guidelines. GLZ was administered alone and in combination with APE or AND to normal and diabetic rats. The GLZ pharmacokinetic parameters were estimated according to the correlation between concentration and sampling time using the PK solver program. A simple and rapid GLZ bioanalysis technique with a lower limit of quantitation of 25 ng/mL was developed and presented the following parameters: accuracy (error $\leq 15\%$), precision (CV $\leq 15\%$), selectivity, stability, and linearity ($R^2 = 0.998$) at concentrations ranging 25–1500 ng/mL. APE administration significantly improved the $C_{\max}$ and $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ GLZ values in normal and diabetic rats ($p < 0.05$). AND significantly reduced the bioavailability of GLZ in diabetic rats with small values of $T_{1/2}$, $C_{\max}$, and $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ ($p < 0.05$). This combination can be considered in administering medications because it can influence the pharmacological effects of GLZ.

Andrographolide



(a)



(b)

Concentrations of glipizide in the plasma (ng/mL $\pm$ S.E.M) of **normal (a)** and **diabetic (b) rats** treated with glipizide (GLZ 5 mg/kg BW) alone or in combination with *Andrographis paniculata* extract (APE 300 mg/kg BW) and andrographolide (AND 15 mg/kg BW).

Conclusions

- APE administration significantly altered the pharmacokinetic parameters ($C_{\max}$ and AUC) of glipizide ($p < 0.05$), thus **increasing** the bioavailability of glipizide.
- AND administration significantly **decreased** ($p < 0.05$) the parameters ($T_{1/2}$, $C_{\max}$, and AUC) of **glipizide in diabetic rats**.
- APE and AND that are co-administered with glipizide are a source of potential herb–drug interactions.
- Although the effect on antidiabetic activity needs to be studied further, this research can reflect the concern in the combination of herbal use for diabetes therapy.

Academic article

ปฏิกิริยาต่อกันของยาฟ้าทะลายโจรในงานระงับความรู้สึก Drug Interaction of Andrographis paniculata in Anesthesia

บทคัดย่อ

ฟ้าทะลายโจร เป็นพืชสมุนไพรกลางบ้านที่มีรสขมจัด ใช้บรรเทาอาการไข้หวัดเจ็บคอ บรรเทาอาการท้องเสียชนิดไม่ติดเชื้อ ส่งเสริมภูมิคุ้มกันของร่างกาย และบรรเทาอาการผู้ป่วยติดเชื้อโรคโควิด-19 ในระยะแรก จึงได้รับความนิยมอย่างกว้างขวาง ด้วยตัวยาที่สำคัญคือ แอนโดรกราโฟไลด์ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ในกลุ่มไซโตโครมพี 450 ในตับ ซึ่งเกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนการผ่าตัดและยาระงับความรู้สึกที่ผู้ป่วยได้รับในระหว่างการผ่าตัด ทำให้บุคลากรทางวิสัญญีต้องเพิ่มความรอบคอบไม่เพียงในรายละเอียดของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเท่านั้น ยังต้องคำนึงถึงการเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา โดยเฉพาะการเสริมฤทธิ์ซึ่งทำให้ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์นานกว่าปกติ การที่ฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง จึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการแขนขาและอ่อนแรงได้บ่อย ทั้งยังสามารถเสริมฤทธิ์ยานำสลบ ยาหย่อนกล้ามเนื้อและยาแก้ปวดอนุพันธ์ของมอร์ฟีน ทำให้ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึม การเคลื่อนไหวถูกจำกัด อ่อนหฤมิกายต่ำและการหายใจถูกกด ในทำนองเดียวกัน สารสกัดชนิดไอระเหย จะเร่งลดการทำงานของหัวใจและระบบการไหลเวียนเลือด ทำให้ความดันโลหิตต่ำและชีพจรเต้นช้าผิดปกติได้ นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเกล็ดเลือด หรือยาละลายลิ่มเลือด อาจมีภาวะเลือดออกง่าย ในขณะที่ยาเบาหวานสามารถทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ตารางที่ 1 ปฏิกริยาต่อกันของยาฟ้าทะลายโจรกับยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนการผ่าตัดและยาที่ได้รับในระหว่างการระงับความรู้สึก^{4-5, 18, 25-28}

Drug	Cytochrome P-450			Drug interaction
	CYP1A2	CYP2C9	CYP3A4	Synergism
Anticoagulants				Bleeding tendency
<i>Warfarin</i>				
<i>Apixaban</i>				
<i>Rivaroxaban</i>				
Antiplatelets				Bleeding tendency
<i>Clopidogrel</i>				
Antihypertensive				
<i>Propanolol</i>				
<i>Amlodipine</i>				
<i>Diltiazem</i>				
<i>Losartan</i>				
<i>Nicardipine</i>				
<i>Verapamil</i>				



Drug	Cytochrome P-450			Drug interaction
	CYP1A2	CYP2C9	CYP3A4	Synergism
Anti-epileptic				
<i>Phenytoin</i>				
<i>Phenobarbital</i>				
<i>Carbamazepine</i>				
<i>Anti-arrhythmics</i>				
<i>Amiodarone</i>				
NSAIDS				
<i>Diclofenac</i>				
<i>Ibuprofen</i>				
<i>Naproxen</i>				
<i>Piroxicam</i>				
<i>Celecoxib</i>				
<i>Parecoxib</i>				



Drug	Cytochrome P-450			Drug interaction
	CYP1A2	CYP2C9	CYP3A4	Synergism 
Oral hypoglycemic				
<i>Glipizide</i>				
<i>Glimepiride</i>				
<i>Rosiglitazone</i>				
Benzodiazepine				
<i>Midazolam</i>				
<i>Alprazolam</i>				
HMG-CoA inhibitors				
<i>Simvastatin</i>				
<i>Atorvastatin</i>				

HMG-CoA inhibitors = Hydroxymethylglutaryl-CoA enzyme inhibitors

สรุป

ฟ้าทะลายโจร เป็นสมุนไพรกลางบ้านที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย เพื่อลดการอักเสบ บรรเทาอาการหวัด สร้างเสริมภูมิคุ้มกันและรักษาอาการโควิด-19 ระยะแรก แต่การที่ ฟ้าทะลายโจรมีสารออกฤทธิ์ที่สำคัญ คือ แอนโดรกราโฟไลด์ สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่มไซโตโครมพี 450 ซึ่งเกี่ยวข้องกับยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนการผ่าตัดและยาที่ได้รับในระหว่างการระงับความรู้สึก จึงเป็นเหตุผลที่บุคลากรทางวิสัญญี ต้องทำการประเมิน ฝ้าติดตามดูแลผู้ป่วย โดยควรงด ฟ้าทะลายโจรก่อนการผ่าตัดเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 72 ชั่วโมง

เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยาหลายๆ ชนิด ซึ่งส่งผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด การยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด และฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เป็นต้น



Potential pharmacokinetic and pharmacodynamic herb–drug interactions of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) and andrographolide: A systematic review

ABSTRACT

Introduction: Herb–drug interactions (HDIs) in pharmacokinetics and pharmacodynamics can occur when natural compounds are used in combination with drugs. This study aimed to review the potential interaction of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) extract (APE) and its primary compound andrographolide (AND) with several drugs exhibiting various pharmacological activities.

Methods: In this systematic review, articles were collected from international databases such as PubMed, Science Direct, Springer Link, and Scopus until August 2021. The following keywords were used: *Andrographis paniculata*, andrographolide, HDI, drug interaction, pharmacokinetics, and pharmacology. This review was written in accordance with the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA), SYRCLE’s risk of bias (RoB) tool for animal intervention studies, and Cochrane RoB 2 tool to analyze the RoB for qualitative assessment.

Results: ¹²Twelve articles were included in accordance with the inclusion and exclusion criteria of this study. ⁵Five studies explored the potential of HDIs for combining APE with drugs and AND with theophylline, etoricoxib, nabumetone, naproxen, and tolbutamide. Five studies focused on AND in combination with aminophylline and doxofylline, meloxicam, glyburide, glimepiride, metformin, and warfarin. ²Two studies tested the combination of APE with gliclazide and midazolam. The HDI mechanism involving the inhibition or induction of cytochrome P450 enzyme expression was dominant in influencing the drug’s pharmacokinetic profile. Pharmacological studies on the combination of several drugs, particularly anti-inflammatory and antidiabetic drugs, showed a  synergistic activity.

Conclusion: APE and AND have potential pharmacokinetic and pharmacodynamic HDIs with various drugs. This study can be used as a therapeutic consideration in clinical aspects related to the possibility of HDIs of *A. paniculata* (Burm. f.).

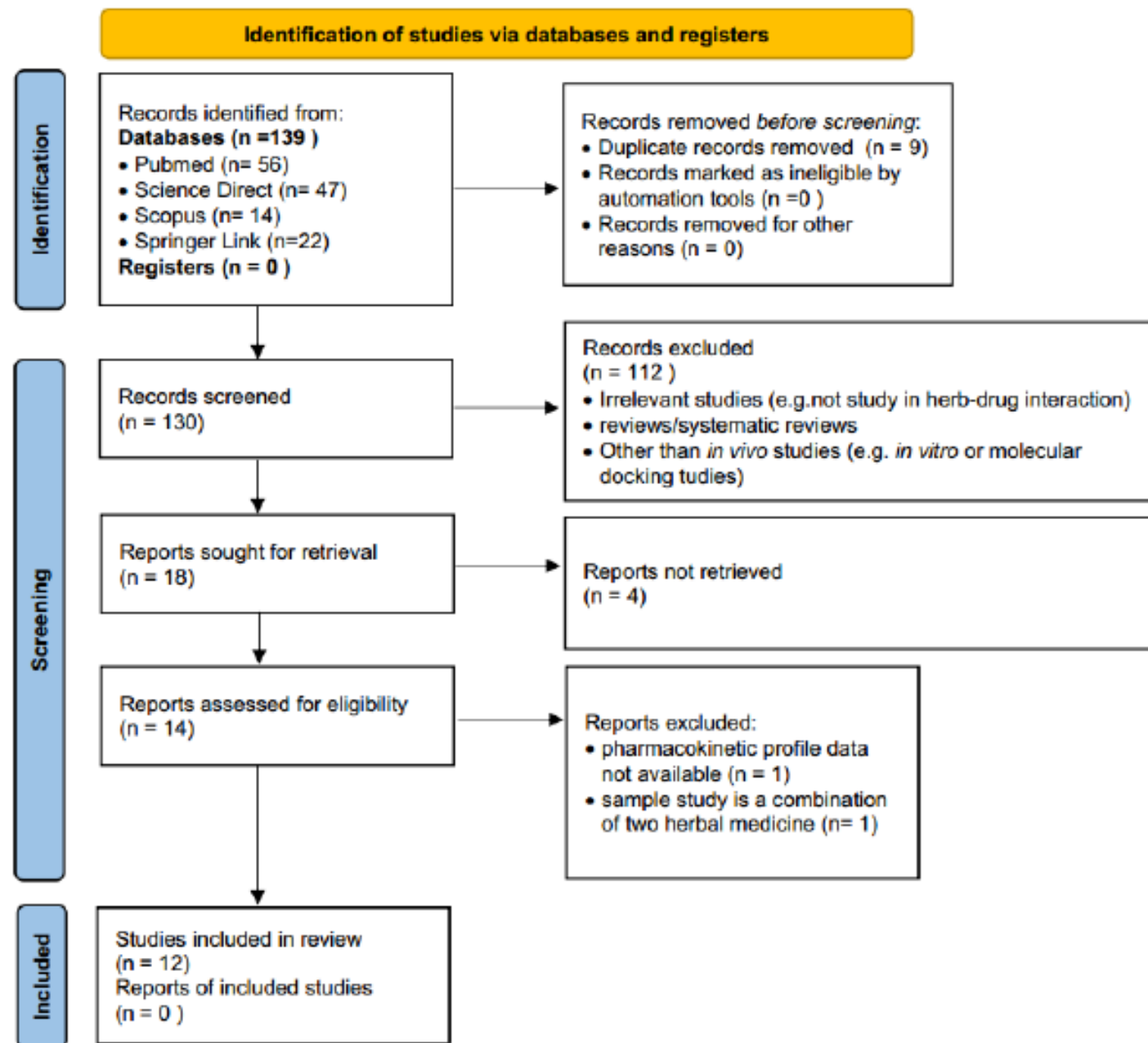


Figure 1. Flowchart of the study.

Table 2. Studies on the herb-drug interactions of *Andrographis paniculata* (Burm. f.) and andrographolide with drugs

Drug category	Drugs	Dose of drugs	Compounds	Dose	Administration	Sample study	Pharmacokinetic profiles		Pharmacodynamic effect
							Increased	Decreased	
Bronchodilator	Theophylline	1 mg/kg BW	APE	1000 mg/kg BW	APE gastrogavage; theophylline iv injection	Male Sprague Dawley rats	Vd, MRT, CL*	C _{max} , AUC*, T _{1/2} β, MRT	NM
			AND	77 mg/kg BW			C _{max} , Vd, CL*	AUC*, Vd, T _{1/2} α, T _{1/2} β, MRT	
			APE	2000 mg/kg BW			Vd, T _{1/2} α, CL*	C _{max} , AUC*, T _{1/2} β, MRT	
			AND	154 mg/kg BW			CL*	C _{max} , AUC*, Vd, T _{1/2} β, MRT	
		5 mg/kg BW	APE	1000 mg/kg BW			AUC, Vd, T _{1/2} α, T _{1/2} β, MRT	C _{max} , CL*	
			AND	77 mg/kg BW			C _{max} , CL	AUC, Vd, T _{1/2} α, T _{1/2} β*, MRT*	
Anti-inflammatory	Aminophylline	20 mg/kg BW	AND	100 mg/kg BW	AND orally; aminophylline iv injection	Male Sprague Dawley rats	AUC _{0-t} *, MRT, T _{1/2} , T _{max}	CL, C _{max}	NM
	Doxofylline	30 mg/kg BW	AND	100 mg/kg BW	AND orally doxofylline iv injection		AUC _{0-t} *, T _{1/2} , T _{max}	MRT, CL, T _{max}	NM
	<u>Etoricoxib</u>	10 mg/kg BW	APE	200 mg/kg BW	Orally	Female Wistar rats	T _{max} *, CL*, Vd*, AUMC _{0-∞}	C _{max} *, AUC _{0-t} *, AUC _{0-∞} *, AUMC _{0-t} *, MRT _{0-t} *, MRT _{0-∞} *, T _{1/2} *	Significant synergistic anti-arthritis activity
			AND	60 mg/kg BW			CL*, Vd*, AUMC _{0-∞}	C _{max} *, AUC _{0-t} *, AUC _{0-∞} *, AUMC _{0-t} *, MRT _{0-t} *, MRT _{0-∞} , T _{1/2} *	
	<u>Nabumetone</u>	7.5 mg/kg BW	APE	200 mg/kg BW	Orally	Male albino Wistar rats	T _{1/2} *, MRT _{0-t} *, Vd, CL, MRT _{0-∞}	C _{max} *, T _{max} *, AUC _{0-t} *, AUC _{0-∞}	Significant decrease in anti-arthritis activity
			AND	60 mg/kg BW			T _{max} *, CL	C _{max} *, T _{1/2} *, MRT _{0-t} *, Vd, AUC _{0-t} *, AUC _{0-∞} , MRT _{0-∞}	
	<u>Naproxen</u>	7.5 mg/kg BW	APE	200 mg/kg BW	Orally	Male albino Wistar rats	MRT _{0-t} *, MRT _{0-∞} *, Vd*, CL	C _{max} *, T _{max} *, AUC _{0-t} *, AUC _{0-∞} , T _{1/2}	Significant synergistic anti-arthritis activity
			AND	60 mg/kg BW			AUC _{0-∞} *, MRT _{0-∞} *, Vd*	C _{max} *, T _{max} *, AUC _{0-t} *, T _{1/2} , MRT _{0-t} *, CL	
	Meloxicam	5 mg/kg BW	AND	50 mg/kg BW	AND orally; meloxicam intramuscular injection	Male albino Wistar rats	T _{1/2} α*, AUC _{0-∞} *, AUMC	C _{max} *, T _{1/2} β, Vd, MRT	NM



Table 2. Contiued

Drug category	Drugs	Dose of drugs	Compounds	Dose	Administration	Sample study	Pharmacokinetic profiles		Pharmacodynamic effect	
							Increased	Decreased		
Antidiabetic	Tolbutamide	20 mg/kg	APE	2 g/kg BW	Orally	Male Sprague Dawley rats	-	AUC_{0-12h}^* , T_{max}^* , C_{max}^* , $T_{1/2}^*$, V_d , MRT	Does not impair the hypoglycemic effect of tolbutamide	
			AND	50 mg/kg BW			MRT	AUC_{0-12h}^* , T_{max}^* , C_{max}^* , $T_{1/2}^*$, V_d		
	<u>Glyburide</u>	10 mg/kg BW	AND	4.5 mg/kg BW	Orally	Male albino Wistar rats	C_{max}^* , AUC_{0-t}^* , $AUC_{0-\infty}^*$, $T_{1/2}^*$, MRT	CL^* , V_d^*	<u>Enhances the antihyperglycemic effect</u>	★
	Gliclazide	2 mg/kg BW	APE	2000 mg/kg BW	Orally	Male albino Wistar rats	C_{max}^* , T_{max}^* , $T_{1/2}^*$, $AUC_{0-\infty}^*$, $AUMC_{0-\infty}^*$, $MRT_{0-\infty}^*$	V_d , CL	NM	
	<u>Glimepiride</u>	1 mg/kg BW	AND	4.5 mg/kg BW	Orally	Male albino Wistar rats	C_{max}^* , AUC_{0-t}^* , $AUC_{0-\infty}^*$, $T_{1/2}^*$, MRT	CL^* , V_d^*	<u>Enhances the glucose-lowering effect</u>	★
	<u>Metformin</u>	100 mg/kg BW	AND	4.5 mg/kg BW			C_{max}^* , AUC_{0-t}^* , $AUC_{0-\infty}^*$, $T_{1/2}^*$	CL^* , V_d^*	<u>Enhances the glucose-lowering effect</u>	★
Anticoagulant	Warfarin	0.5 mg/kg BW	AND	30 mg/kg BW	Orally	Male Sprague Dawley rats	C_{max}^* , $T_{1/2}^*$, $AUC_{0-\infty}^*$, MRT	T_{max}^*	NM	
Anticonvulsant	<u>Midazolam</u>	7.5 mg	APE	1000 mg	Orally	Healthy male volunteers	AUC_{0-12h}^* , $AUC_{0-\infty}^*$	C_{max}^*	Effect in <u>lowering blood pressure and pulse rate</u>	★

NM: not mentioned; APE: *Andrographis paniculata* (Burm. f.) extract; AND: andrographolide; AUC: area under the plasma drug concentration curve; C_{max} : maximum plasma drug concentration; T_{max} : time to achieve C_{max} ; MRT: mean resident time; CL: clearance, V_d : apparent volume of distribution; $T_{1/2}$: half-life is the time required to produce a 50% reduction in blood or plasma concentration; $T_{1/2\alpha}$: half-life of the distribution phase; and $T_{1/2\beta}$: half-life of the elimination phase.

* Significantly changed pharmacokinetic parameter values.

Conclusion

This review on pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects reveals that APE and AND have potential HDIs with several drugs. APE and AND, as **substrates of the CYP450 enzyme family**, cause changes in intact drug levels in the blood, likely changing the pharmacokinetic parameters of drugs. Pharmacological activity suggests that APE and AND **may elicit a synergistic effect when they are combined with anti-inflammatory and antidiabetic drugs**. This study serves as a framework for clinical therapy considerations in HDIs. However, further investigations involving clinical trials that are more supportive of clinical applications should be performed.



ยาขมื่นชั้น

2. ยาขมื่นชั้น

รูปแบบยา

ยาแคปซูล ยาเม็ด

ยาแคปซูล (รพ.) ยาเม็ด (รพ.)

บัญชี

รายการยาพื้นฐาน

สรรพคุณ / ข้อบ่งใช้

บรรเทาอาการแน่นจุกเสียด ท้องอืด ท้องเฟ้อ

22. ยาสารสกัดขมื่นชั้น

รูปแบบยา

ยาแคปซูล

บัญชี

รายการยาพื้นฐาน

สรรพคุณ / ข้อบ่งใช้

บรรเทาอาการปวดในโรคข้อเข่าเสื่อม

❌ ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้กับผู้ที่มีท่อน้ำดีอุดตัน หรือผู้ที่ไวต่อยานี้

⚠️ คำเตือน

-

⊕ อันตรกิริยา

- ควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับสารกันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) และยาต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด (antiplatelets)
- ควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่กระบวนการเมแทบอลิซึม ผ่านเอนไซม์ Cytochrome P450 (CYP450) เนื่องจากสาร curcumin ยับยั้ง CYP3A4, CYP1A2 แต่กระตุ้นเอนไซม์ CYP2A6
- ควรระวังการใช้ร่วมกับยารักษาโรคมะเร็งบางชนิด เช่น doxorubicin, chlormethine, cyclophosphamide และ camptothecin เนื่องจาก curcumin อาจมีผลต้านฤทธิ์ยาดังกล่าว

⚠️ ข้อควรระวัง

- ควรระวังการใช้กับผู้ป่วยโรคหัวใจในถุงน้ำดี ยกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์
- ควรระวังการใช้กับหญิงตั้งครรภ์ ยกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์
- ควรระวังการใช้กับเด็ก เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

🌿 อาการไม่พึงประสงค์

ผิวหนังอักเสบจากการแพ้

Future Drug – Herb Interactions

Herb/ Supplement *Curcuma longa* (Kamin-Chan)



Drug	Implication	Recommendation
<u>Antibiotic</u> - Norfloxacin	Increase drug level	Use with caution or stop if unwanted response occurred
<u>Anticoagulant-vitamin K antagonist</u> - Warfarin	Increase drug level	Use with caution or stop if unwanted response occurred
<u>Antiplatelet</u> - Clopidogrel	Increase drug level	Use with caution or stop if unwanted response occurred
<u>Antidepressant</u> - Fluoxetine	Increase drug effect	Use with caution or stop if unwanted response occurred
<u>Antihypertensive</u> - Losartan	Increase drug level	Use with caution or stop if unwanted response occurred
<u>Anti-inflammatory-NSAIDs</u> - Sulindac	Increase drug effect	Use with caution or stop if unwanted response occurred
<u>Anxiolytic</u> - Midazolam	Increase drug level, but not affect drug action	Use with caution or stop if unwanted response occurred
<u>Chemotherapy</u> - Docetaxel - Etoposide - Paclitaxel - Tamoxifen	Increase drug level	Use with caution or stop if unwanted response occurred
<u>Immunosuppressive</u> - Everolimus	Decrease drug level	Use with caution or stop if unwanted response occurred
<u>Lipid lowering</u> - Rosuvastatin	Increase drug level	Use with caution or stop if unwanted response occurred

Moderate Interaction

Be cautious with this combination

Drug	Implication 	Drug Interaction
Anticoagulant / Antiplatelet drugs	slow blood clotting	increase the risk of bruising and bleeding
Antidiabetes drugs	blood sugar drop too low	lower blood sugar levels
Talinolol	decrease talinolol absorption	decrease the effects of talinolol
Sulfasalazine (Azulfidine)	increase sulfasalazine absorption	increase the effects and side effects of sulfasalazine
Warfarin (Coumadin)	increase the effects of warfarin	increase the risk of bleeding and bruising.
Medications for cancer (Alkylating agents)	decrease the effects of some medications used for cancer	
Medications for cancer (Antitumor antibiotics)	decrease the effects of medications used for cancer	
Medications for cancer (Topoisomerase I inhibitors)	decrease the effects of medications used for cancer	
Tamoxifen (Nolvadex)	decrease tamoxifen in the body	decrease the effects of tamoxifen.
Methotrexate (Trexall, others)	harm the liver	increase the risk of liver damage.
Amlodipine (Norvasc)	increase amlodipine absorption	increase the risk of liver damage



Antiplatelet and anticoagulant drugs

May potentiate effect of drug.

Herb Alone and with Drug

Aspirin: Clinical study found inhibitory effect on arachidonic acid-induced platelet aggregation in 5 of 24 healthy volunteers after several days' consumption of highly concentrated Turmeric extract (providing 475 mg/day of curcuminoids), no bleeding events were reported and no effect on platelet aggregation by other agonists. Taking with aspirin did not further suppress platelet function and prothrombin time was not impaired.⁵⁶

Herb with Drug

Case report (increased INR in a patient taking a "turmeric containing product" and warfarin); few details provided.⁵²⁷

Case report (gastrointestinal bleeding in a patient taking clopidogrel); few details provided; survey and review of medical file of hospitalized patient, although causality rated as probable (score 5)^{8, 200}

Monitor (low level of risk).

Etoricoxib

May potentiate adverse hepatic effect of drug.

Case report of acute liver injury (long-term use of herb).⁵²⁸

Monitor (low level of risk).

Tacrolimus

May increase drug levels.

Case reports: nephrotoxicity in liver transplant patient; high dose with food, estimated at "15+ spoonfuls daily" starting roughly 10 days prior to rehospitalization⁵²⁹ (causality rated as probable (score 7)⁸);²⁶ elevated drug level in transplant patient (meal containing a lot of turmeric).⁵³⁰

Monitor at high doses (medium level of risk).

Talinolol

May decrease drug levels.

Clinical study with healthy volunteers (300 mg/day of curcuminoids). No effect on pharmacodynamics (blood pressure or heart rate).⁵³¹

Monitor at high doses ($\geq$ 300 mg/day curcumin, low level of risk).

Further reading: Mills S, Bone K (eds). *The Essential Guide to Herbal Safety*. Churchill Livingstone, USA, 2005.

Plant	Drug Interactions/Risks	Drugs Affected
Turmeric	Possible inhibition of CYP2D6, 2C9, 3A4 Elevated AUC of tacrolimus in rats [82]	Caution with cyclosporine, tacrolimus, coumarins
	Inhibition of sulfotransferase and glutathione transferase	Acetaminophen





ຍາຟິງ



3. ยาชิง

รูปแบบยา

ยาแคปซูล ยาชง

ยาแคปซูล (รพ.) ยาผง (รพ.) ยาชง (รพ.)

บัญชี

รายการยาพื้นฐาน

สรรพคุณ / ข้อบ่งใช้

บรรเทาอาการท้องอืด ขับลม แน่นจุกเสียด





ข้อควรระวัง

- ควรระวังการใช้ยานี้ร่วมกับสารกันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) และยาต้านการจับตัวของเกล็ดเลือด (antiplatelets)
- ควรระวังการใช้กับผู้ป่วยโรคนี้ในถุงน้ำดี ยกเว้นภายใต้การดูแลของแพทย์
- ไม่แนะนำให้รับประทานในเด็กอายุต่ำกว่า 6 ขวบ

อาการไม่พึงประสงค์

อาการแสบร้อนบริเวณทางเดินอาหาร อาการระคายเคืองบริเวณปากและคอ

Future Drug – Herb Interactions



Herb/ Supplement *Zingiber officinale* Ginger

Herb/ Supplement	Drug	Implication	Recommendation
	<u>Antibiotic</u> - Clarithromycin - Ciprofloxacin - Metronidazole	- Increase drug effect. - Increase drug level.	- Use under supervision of a doctor. - Use under supervision of a doctor.
	<u>Anticoagulant-vitamin K antagonist</u> - Warfarin - Phenprocoumon	Increase drug effect and INR, increase risk of bleeding.	Use under supervision of a doctor or avoid concomitant use.
	<u>Antihypertensive</u> - Nifedipine	Increase drug effect.	Use under supervision of a doctor or avoid concomitant use.
	<u>Chemotherapy</u> - Cisplatin	Increase drug effect.	Use under supervision of a doctor or avoid concomitant use.
	<u>Targeted Cancer Therapy</u> - Crizotinib	Increase drug level, leading to severe hepatitis.	Use with caution under supervision of a doctor
	<u>Immunosuppressive</u> - Cyclosporin	- Decrease drug level.	- Use under supervision of a doctor.
	- Tacrolimus	- Increase drug level.	- Use under supervision of a doctor or avoid concomitant use.
	<u>Lipid lowering</u> - Atorvastatin	Increase drug effect.	Use under supervision of a doctor.
	<u>Liver protector</u> - Silymarin	Increase drug effect.	Use under supervision of a doctor.

Moderate Interaction

Be cautious with this combination

<https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-961/ginger>

Drug	Implication 	Drug Interaction
Antidiabetes drugs	blood sugar drop too low	lower blood sugar levels
Anticoagulant / Antiplatelet drugs	slow blood clotting	increase the risk of bruising and bleeding
Phenprocoumon (Marcoumar, others)	slow blood clotting	increase the risk of bruising and bleeding
Warfarin (Coumadin)	increase the effects of warfarin	increase the risk of bleeding and bruising.
Nifedipine (Procardia)	increase the effects of nifedipine	increase the risk of bleeding and bruising.
Losartan (Cozaar)	increase losartan absorption	increase the effects and side effects of losartan

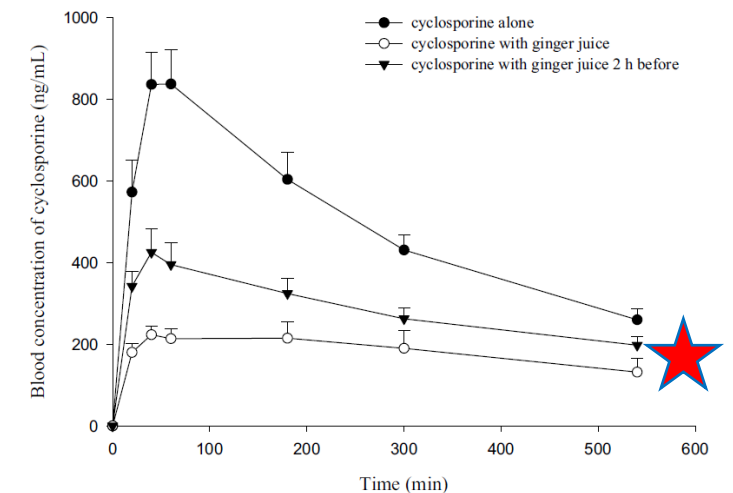
Plant	Drug Interactions/Risks	Drugs Affected 
Ginger	Contradicting data regarding CYP2C9, 3A4, and pGP inhibition in vitro [75–77]; cases of interactions with dabigatran (pGP) [78], phenprocoumon (CYP2C9) [79], and crizotinib (CYP3A4, 2C9; pGP) [80]; no effect in a clinical study with warfarin (CYP2C9) [81]; elevated tacrolimus AUC in rats [82]	CYP2C9, 3A4 and pGP substrates with narrow therapeutic window, such as cyclosporine, tacrolimus
	Inhibits platelet aggregation in vitro [83]	Caution with anticoagulant and platelet-aggregation inhibiting drugs (NSAIDs)



Drug	Potential Interaction	Basis of Concern	Recommended Action
Ginger <i>Zingiber officinale</i>			
Antacids	May decrease effectiveness of drug.	Theoretical concern since ginger increases gastric secretory activity <i>in vivo</i> (animals). ¹ Heartburn has been reported by some patients, although a review of 12 randomized controlled trials published up until July 2013 involving pregnant women using the herb found it to be a low risk. ¹¹⁰ A review of randomized clinical trials published up until July 2019, found 17 studies that provided information about adverse effects caused by ginger for the treatment of a variety of conditions. The incidence of heartburn in patients was individually reported in 11 trials, and excluding one trial, ¹¹ ranged from 1.7% to 15.3%. ¹¹¹ (This does not compare the incidence of heartburn with that of placebo or control. For example, in one trial the relative risk of heartburn in pregnant women for ginger (1 g/day, powder) compared to dimenhydrinate (100 mg/day) was 1.44, a difference which was not statistically significant. ¹¹⁰)	Monitor (low level of risk).
Antiplatelet and anticoagulant drugs	Phenprocoumon: May increase effectiveness of drug. Warfarin: Increased risk of spontaneous bleeding.	Concern based on potential to alter coagulation. Herb Alone Clinical studies: inhibition of platelet aggregation (5 g, divided single dose, dried ginger) in healthy volunteers, ¹¹² and CAD patients (10 g, single dose, dried ginger), ¹¹³ but no effect in healthy volunteers (2 g, single dose, dried ginger), ¹¹⁴ or CAD patients (4 g/day, dried ginger; for 3 months); ¹¹³ inhibition of platelet thromboxane production in healthy volunteers (5 g/day, fresh ginger; for 7 days); ¹¹⁵ no effect on inhibition of platelet aggregation for 4 agonists, but did occur for epinephrine (tea made from 4 g/day, dried ginger; for 5 days) and no effect for any agonist at higher dose (tea made from 8 g/day). ¹¹⁶ Herb and Drug Phenprocoumon: Case report (dosage undefined): increased INR. ¹¹⁷ Warfarin: Two case reports (dose unknown): bleeding, ¹¹⁸ increase in INR but no bleeding. ¹¹⁹ Two case reports (China): increased INR (3 pieces/day of ginger, for 1 month; ginger vinegar (ginger steeped in vinegar for one week), unknown dose and duration). ¹²⁰ No pharmacokinetic or pharmacodynamic effects demonstrated in a clinical trial with healthy volunteers (3.6 g/day, dried ginger). ¹²¹ Epidemiological study: ginger (as a complementary medicine) was significantly associated with an increased risk of self-reported bleeding in patients taking warfarin. ¹²² These results should be viewed cautiously (see note P).	Phenprocoumon Monitor at doses equivalent to < 4 g/day dried ginger (low level of risk). Warfarin Monitor at doses equivalent to < 4 g/day dried ginger (very low risk). Contraindicated unless under close supervision at doses equivalent to > 4 g/day dried ginger.
Crizotinib	May increase side effects of drug due to increased drug level.	Case report (grated ginger, honey, lemon juice and hot water, up to more than 1 L/day). ¹²³	Monitor (medium level of risk).
Nifedipine	May produce a synergistic antiplatelet effect.	Clinical study (1 g/day, dried ginger) in healthy volunteers and hypertensive patients. ¹²⁴	Contraindicated.

Ginger Significantly Decreased the Oral Bioavailability of Cyclosporine in Rats

Abstract: Ginger (roots of *Zingiber officinale* ROSCOE) is a popular spice and herbal medicine worldwide. Cyclosporine is clinically used as an important immunosuppressant with narrow therapeutic index. This study attempted to investigate the effect of ginger juice on the pharmacokinetics of cyclosporine in rats. Rats were orally administered cyclosporine alone and in combination with ginger juice (5 ml/kg) concomitantly, as well as 2 hours after the ginger juice, respectively, in crossover designs. In addition, rats were intravenously administered cyclosporine with and without an oral dose of ginger juice (5 ml/kg). The blood samples were withdrawn via cardiopuncture at determined time points and cyclosporine concentrations were determined by a specific monoclonal fluorescence polarization immunoassay. The pharmacokinetic parameters of cyclosporine were calculated using a non-compartment model of WINNONLIN. The results indicated that concomitant intake of ginger significantly decreased C_{max} and AUC_{0-t} of oral cyclosporine by 70.9% and 63.1%, respectively. The intake of ginger 2 hours before cyclosporine significantly decreased C_{max} and AUC_{0-t} by 51.4% and 40.3%, respectively. In contrast, the pharmacokinetics of intravenous cyclosporine not altered by orally in combination with ginger juice. In conclusion, ginger significantly decreased the oral bioavailability of cyclosporine, and the interaction should occur at the absorption phase. Patients treated with cyclosporine should be discouraged from using ginger products to ensure the efficacy of cyclosporine.

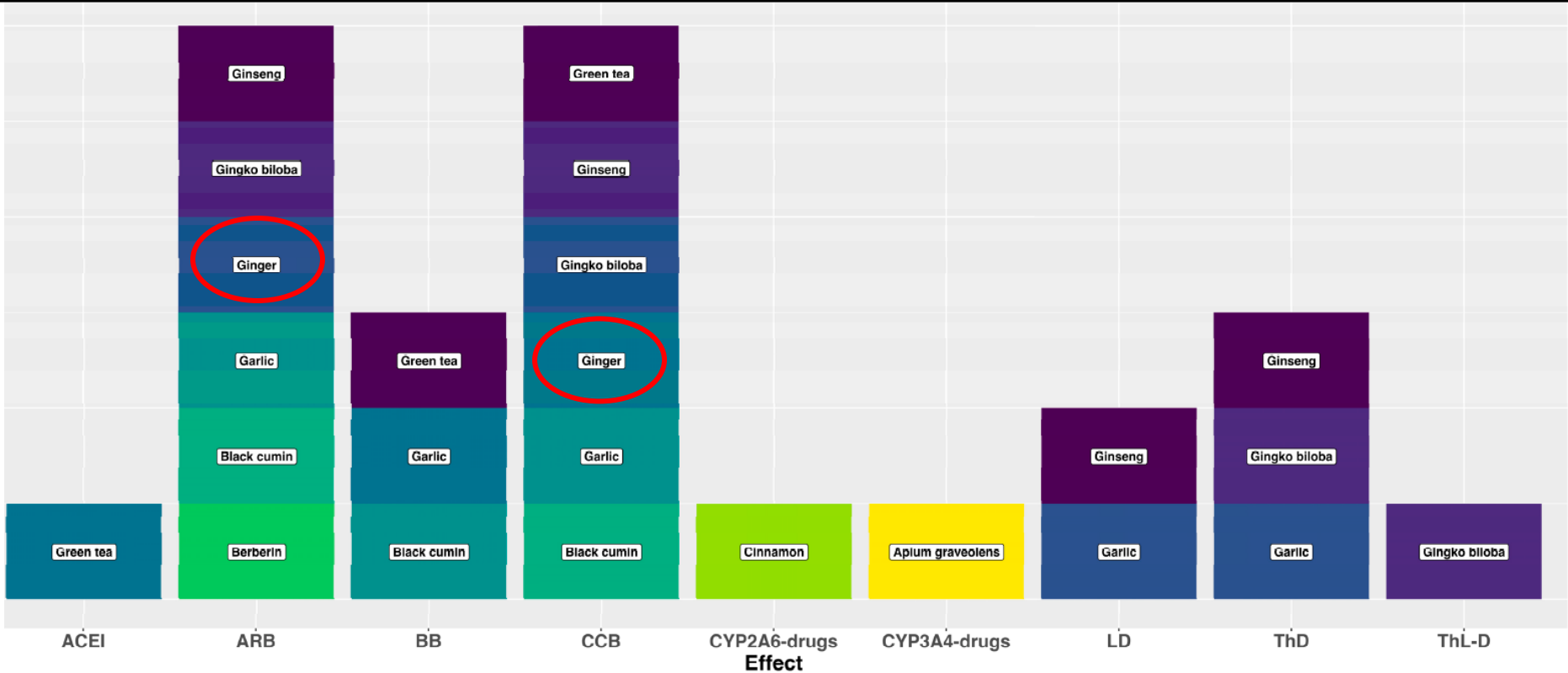


Mean ($\pm$ SE) blood concentration-time profiles of cyclosporine after oral administration of cyclosporine alone (2.5 mg/kg), coadministration with 5.0 ml/kg ginger juice concurrently and 2 hours before cyclosporine in 8 rats.

Cardiovascular Effects of Herbal Products and Their Interaction with Antihypertensive Drugs—Comprehensive Review

Table 4. Effects and mechanisms of drug–herb interaction.

Herb	Drug	Effect	Mechanism
Ginger	amlodipine	enhancing effect	
	losartan	plasma concentration ↑	inhibition of CYP enzymes
	clopidogrel		competitive inhibitory effect on CYP2C19 enzyme



CCB = Calcium-channel blockers; BB = beta-blockers; ARB = angiotensin-2 receptor blocker; ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; ThD = thiazid diuretic; LD = loop diuretic; ThL-D = thiazid-like diuretic; CYP2A6-drugs = drugs metabolized by CYP2A6; CYP3A4-drugs = drugs metabolized by CYP3A4

Herb-Drug Interaction: A Case Study of Effect of Ginger on the Pharmacokinetic of Metronidazole in Rabbit

(Antibiotic)

- The effect of ginger on the pharmacokinetic of metronidazole was studied using rabbits in a crossover study method. The relevance of this study borders on the wide use of ginger for culinary and phytotherapeutic purposes, and metronidazole that is commonly used for every gastrointestinal complain in our communities without prescription.
- Ginger significantly **increased** the **absorption** and **plasma half-life**, and significantly **decreased** the **elimination rate** constant and clearance of metronidazole ($P < 0.05$).
- Thus, in clinical practice, the patients should be advised on the serious implication of using both items together.

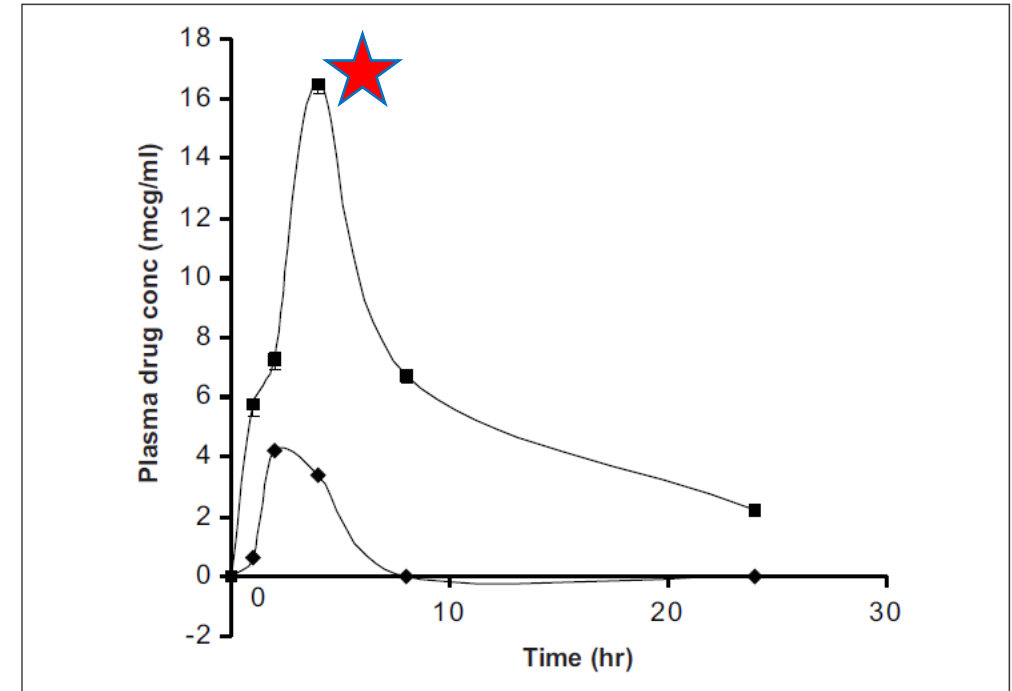


Fig. 1: Effects of ginger on plasma metronidazole concentration. Effect of Ginger (G) at 1 ml/kg concentration on the plasma levels of metronidazole (MTN 3 mg/kg). MTZ alone (—♦—) and MTZ in the presence of Ginger (—■—).

A decorative wreath made of green leaves and branches, arranged in a circular shape around a central circle. The leaves are various shades of green, some with white highlights, and the branches are thin and green. The central circle is a solid yellow color.

ຍາມະຟາມແຂກ



4. ยามะขามแขก

รูปแบบยา

ยาแคปซูล ยาเม็ด ยาชง

ยาแคปซูล (รพ.) ยาชง (รพ.)

บัญชี

รายการยาพื้นฐาน

สรรพคุณ / ข้อบ่งใช้

บรรเทาอาการท้องผูก





ข้อควรระวัง

- ควรระวังการใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี หรือในผู้ป่วย inflammatory bowel disease
- การรับประทานยาในขนาดสูง อาจทำให้เกิดไตอักเสบ (nephritis)
- ไม่ควรใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะจะทำให้ท้องเสีย ซึ่งส่งผลให้มีการสูญเสียน้ำและเกลือแร่มากเกินไปโดยเฉพาะโพแทสเซียม และการใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน จะทำให้ลำไส้ใหญ่ชินต่อยา ถ้าไม่ใช้ยาจะไม่ถ่าย
- ควรระวังการใช้ยานี้กับหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร



อาการไม่พึงประสงค์

ปวดมวนท้อง ผื่นคัน



Drug	Potential Interaction	Basis of Concern	Recommended Action
Laxative (anthraquinone-containing) herbs e.g. <i>cascara</i> (<i>Frangula purshiana</i>), <i>yellow dock</i> (<i>Rumex crispus</i>)			
Antiarrhythmic agents	May affect activity if potassium deficiency resulting from long-term laxative abuse is present.	German Commission E and ESCOP recommendation. ^{18,286}	Avoid excessive doses of laxatives. Maintain patients on a high potassium diet.
Cardiac glycosides	May potentiate activity, if potassium deficiency resulting from long-term laxative abuse is present.	German Commission E and ESCOP recommendation. ^{18,286}	Monitor (low level of risk at typical doses).
Potassium-depleting agents e.g. thiazide diuretics, corticosteroids, licorice root (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)	May increase potassium depletion.	German Commission E and ESCOP recommendation. ^{18,286}	Avoid excessive doses of laxatives. Maintain patients on a high potassium diet.



Future Drug – Herb Interactions

Herb/ Supplement	Drug	Implication	Recommendation
<i>Senna alexandrina</i> Senna	Cardiac drug - Digoxin	Increase drug toxicity caused by low serum potassium	Avoid concomitant use

[https://www.bumrungrad.com/getattachment/26858357-6731-4cde-8756-069ab484b0c5/10-4-Future-drug-herb-interaction-\(New\).pdf?lang=en-US](https://www.bumrungrad.com/getattachment/26858357-6731-4cde-8756-069ab484b0c5/10-4-Future-drug-herb-interaction-(New).pdf?lang=en-US)

Moderate Interaction
Be cautious with this combination

Drug	Implication	Drug Interaction
Digoxin (Lanoxin)	decrease potassium levels in the body	Low potassium levels can increase the risk of side effects from digoxin.
Warfarin (Coumadin)	increase the effects of warfarin	increase the risk of bleeding
Water pills (Diuretic drugs)	potassium levels drop too low.	Low potassium levels can increase the risk of side effects from Water pills
Estrogens	reduce the amount of estrogen	decrease the effects of estrogen

<https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-652/senna>



ยาถาวรวัลย์เปரியง

กลุ่มที่ 7 ยารักษาอาการทางกล้ามเนื้อและกระดูก

1. ยาแก้ปวดแสบปวดร้อน

รูปแบบยา

ยาแคปซูล (รพ.)

บัญชี

รายการยาพื้นฐาน

สรรพคุณ / ข้อบ่งใช้

บรรเทาอาการปวดกล้ามเนื้อ ลดการอักเสบของกล้ามเนื้อ

23. ยาสารสกัดจากยาแก้ปวดแสบปวดร้อน

รูปแบบยา

ยาแคปซูล

บัญชี

รายการยาเฉพาะ

สรรพคุณ / ข้อบ่งใช้

บรรเทาอาการปวดหลังส่วนล่าง (low back pain) และอาการปวดข้อเข่าเสื่อม (Knee Osteoarthritis)



 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์

 คำเตือน

-

 ข้อควรระวัง

- ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นแผลในกระเพาะอาหารเนื่องจากเภสัชภัณฑ์เปรี้ยวมีกลไกออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาแก้ปวดในกลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs)
- การใช้ยานี้อาจทำให้เกิดการระคายเคืองของระบบทางเดินอาหาร

 อาการไม่พึงประสงค์

ปวดท้อง ท้องผูก ปัสสาวะบ่อย คอแห้ง ใจสั่น

Efficacy and safety of *Derris scandens* (Roxb.) Benth. for musculoskeletal pain treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Panupong Puttarak^{a,*}, Ratree Sawangjit^b, Nathorn Chaiyakunapruk^{c,d,e,f,**}

Results: From 42 articles identified, 4 studies involving a total of 414 patients were included for efficacy analysis. The effects of oral *D. scandens* on reducing pain score were no different from those of non-steroidal anti-inflammatory drugs at any time points (3, 7, 14 days and overall). The overall pain reduction in the *D. scandens* group was not inferior to treatment with NSAIDs (weighted mean difference 0.06; 95% CI: -0.20, 0.31) without evident of heterogeneity ($I^2=0.00\%$, $p=0.768$). When compared, the adverse events (AEs) of *D. scandens* showed no different relative risk with NSAIDs. The major adverse events were gastrointestinal symptoms.

Conclusion: *D. scandens* may be considered as an alternative for musculoskeletal pain reduction.

3.5. Adverse effects of *D. scandens*

Safety outcomes of *D. scandens* compared with NSAIDs were reported in 3 studies (Kuptniratsaikul et al., 2011; Maneenual et al., 2010; Benchakanta et al., 2012). No serious adverse events were reported in any of the studies. There was no significant different risk ratio (pooled effect) of adverse events from either group (Table 5). Kuptniratsaikul et al. reported that dyspepsia and GI irritation events in naproxene group were higher than those in *D. scandens* group (Kuptniratsaikul et al., 2011). On the other hand, Benchakanta S, et al. reported GI irritation events in ibuprofen group were lower than those in *D. scandens* group (Benchakanta et al., 2012). The major adverse events were gastrointestinal (GI) symptoms such as dyspepsia, GI irritation, constipation, and nausea/vomiting (Table 5). Central nervous system (CNS) and others adverse symptoms were also reported from *D. scandens* and comparator groups.

THE ADDITIVITY ANTINOCICEPTIVE INTERACTIONS BETWEEN DICLOFENAC AND THE *DERRIS SCANDENS* EXTRACT DRUG IN MICE

TADSANEE PUNJANON*

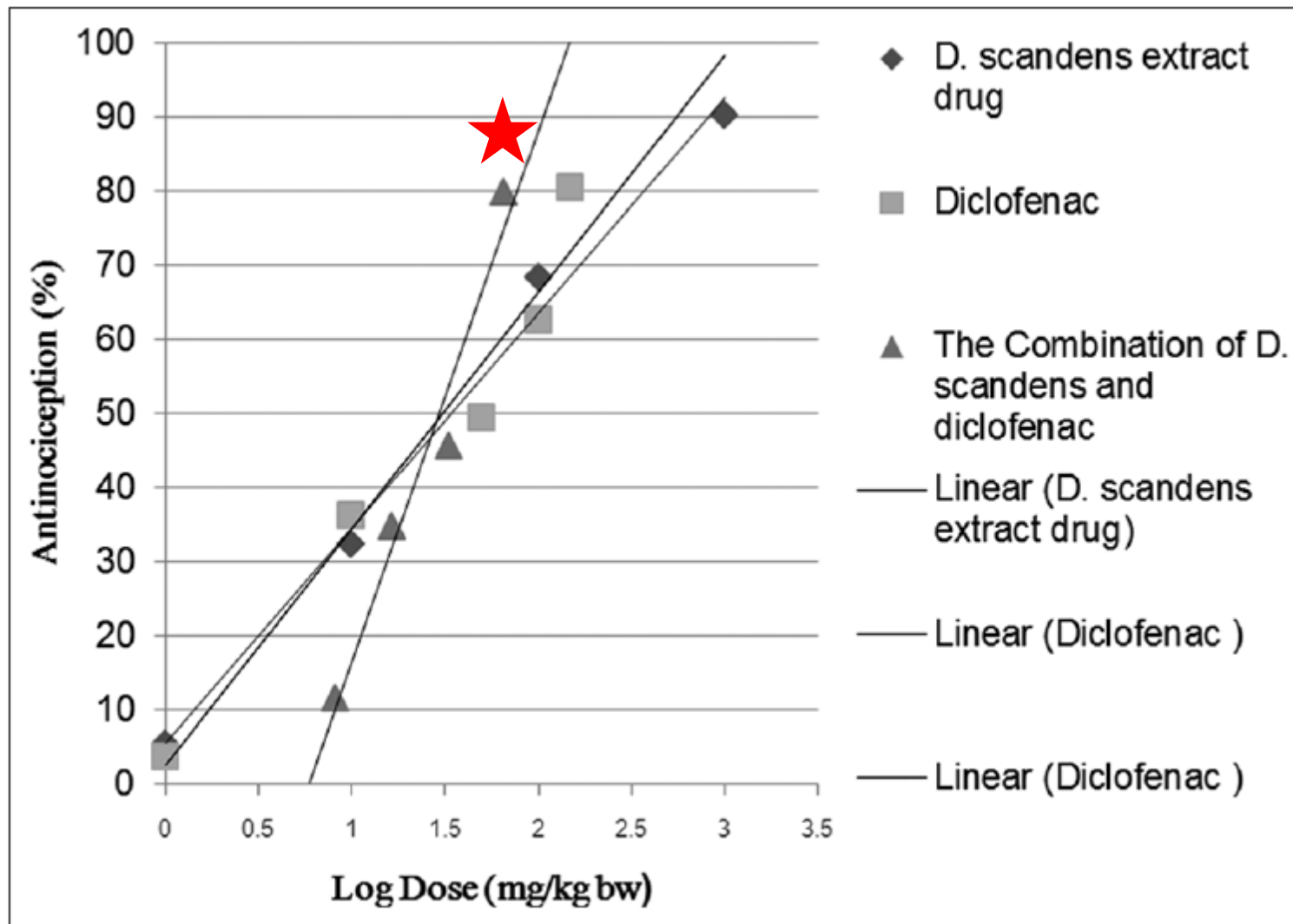
Department of Medical Science, Pharmacology and Toxicology Unit, Faculty of Science, Rangsit University, Pathum-thani 12000, Thailand.
Email: tadsanee@rsu.ac.th

Objective: Combination therapy is a valid approach in pain treatment, in which a reduction of doses could reduce side effects and still achieve optimal analgesia. The objective was to determine the effects of coadministered diclofenac and the *Derris scandens* extract drug.

Methods: Acetic acid-induced abdominal constriction test in mice was used to determine the type of interaction between components. The effective dose that produced 50% antinociception (ED₅₀) was calculated from the log dose-response curves of fixed ratio combinations of diclofenac with the *D. scandens* extract drug. The ED₅₀ was compared to the theoretical additive ED₅₀ calculated from the ED₅₀ of diclofenac and of the *D. scandens* extract drug alone.

Results: Diclofenac and the *D. scandens* extract drug dose-dependently and significantly reduced the abdominal writhing. The combination was the additive effect, the experimental ED₅₀ being smaller than the theoretically calculated ED₅₀. Interaction index of the combination was 0.89.

Conclusion: The present study demonstrates the additivity antinociceptive interactions between diclofenac and the *D. scandens* extract drug and may be used as a combination analgesic in the treatment of pain conditions.



Log dose-response curves for the antinociception induced by the oral administration of the Derris scandens extract drug, diclofenac, and the combination determined from acetic acid-induced abdominal constriction in mice. The antinociception is the percentage of inhibition which calculated from $(V_c - V_t)/V_c \times 100$, Where: V_c =Mean number of writhing in control animals, V_t =Mean number of writhing in test animals (n=6 animals per group)



5. ยาธาตุนอบเซย

รูปแบบยา

ยาน้ำ (รพ.)

บัญชี

รายการยาพื้นฐาน

สรรพคุณ / ข้อบ่งใช้

ขับลม บรรเทาอาการท้องอืด ท้องเฟ้อ



ข้อควรระวัง

- ควรระวังการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับ ไต เนื่องจากอาจเกิดการสะสมของการบูรและเกิดพิษได้



อาการไม่พึงประสงค์

-



Moderate Interaction

Be cautious with this combination

Drug	Implication 	Drug Interaction
Antidiabetes drugs	lower blood sugar levels	might cause blood sugar to drop too low
Hepatotoxic drugs	increase the risk of liver damage.	harm the liver
Antihypertensive drugs	lower blood pressure	cause blood pressure to go too low

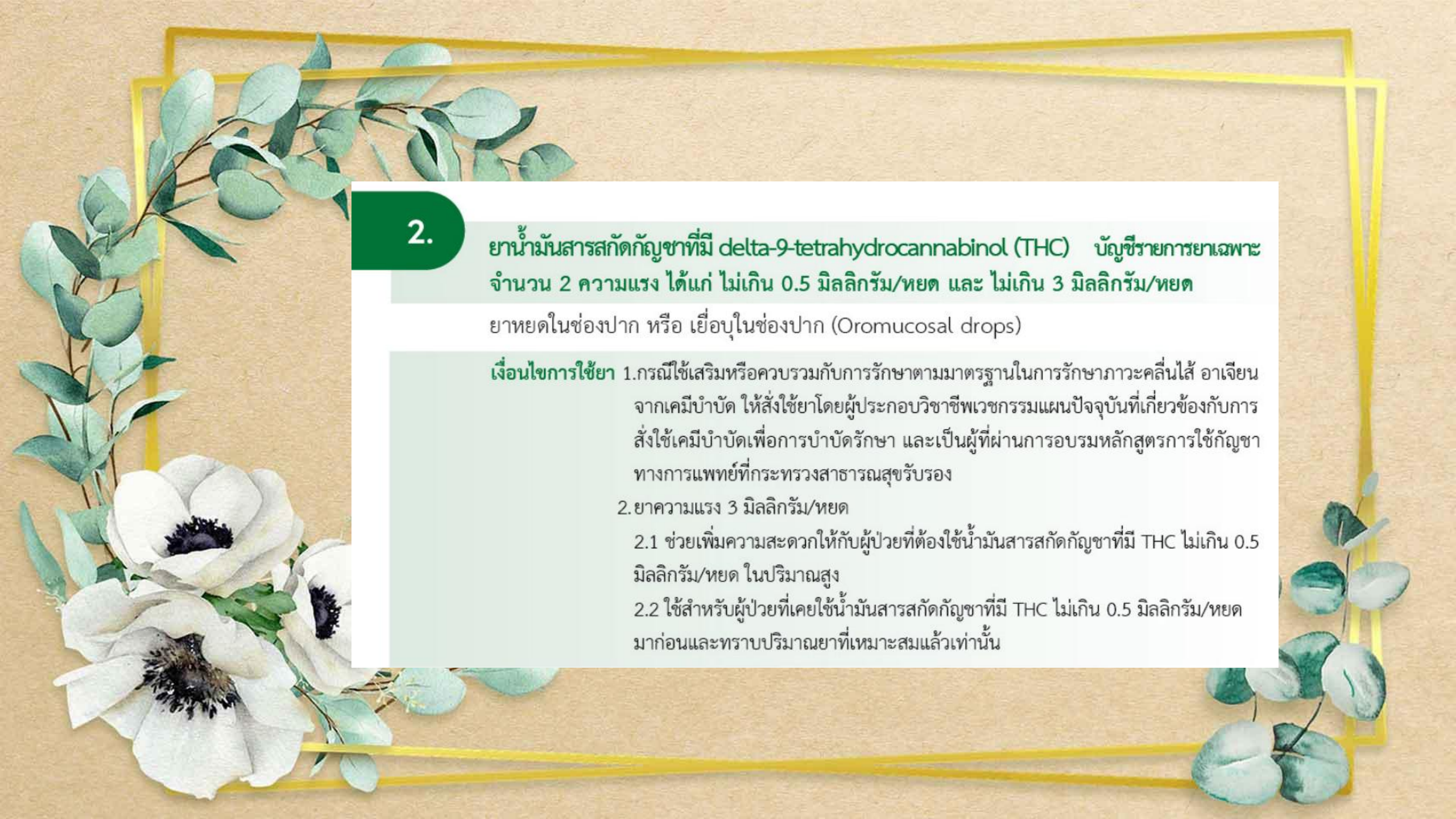
<https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1002/cassia-cinnamon>





ຍາກໍຼູຮາ





2.

ยาน้ำมันสารสกัดกัญชาที่มี delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) บัญชีรายการยาเฉพาะ
จำนวน 2 ความแรง ได้แก่ ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัม/หยด และ ไม่เกิน 3 มิลลิกรัม/หยด

ยาหยดในช่องปาก หรือ เยื่อบุในช่องปาก (Oromucosal drops)

เงื่อนไขการใช้ยา 1.กรณีใช้เสริมหรือควบรวมกับการรักษาตามมาตรฐานในการรักษาภาวะคลื่นไส้ อาเจียน
จากเคมีบำบัด ให้สั่งใช้ยาโดยผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมแผนปัจจุบันที่เกี่ยวข้องกับการ
สั่งใช้เคมีบำบัดเพื่อการบำบัดรักษา และเป็นผู้ที่ผ่านการอบรมหลักสูตรการใช้กัญชา
ทางการแพทย์ที่กระทรวงสาธารณสุขรับรอง

2.ยาความแรง 3 มิลลิกรัม/หยด

2.1 ช่วยเพิ่มความสะดวกให้กับผู้ป่วยที่ต้องใช้น้ำมันสารสกัดกัญชาที่มี THC ไม่เกิน 0.5
มิลลิกรัม/หยด ในปริมาณสูง

2.2 ใช้สำหรับผู้ป่วยที่เคยใช้น้ำมันสารสกัดกัญชาที่มี THC ไม่เกิน 0.5 มิลลิกรัม/หยด
มาก่อนและทราบปริมาณยาที่เหมาะสมแล้วเท่านั้น



ข้อห้ามใช้

- ผู้ที่เคยแพ้กัญชา
- ผู้ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง หรือโรคหลอดเลือดสมองที่รุนแรง เนื่องจากอาจทำให้ความดันเลือดต่ำ บางครั้งอาจทำให้ความดันเลือดสูง เป็นลมหมดสติ หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจตายและโรคหลอดเลือดสมอง
- ผู้ที่เป็นโรคจิตเภทหรือโรคอารมณ์สองขั้ว



คำเตือน

- ไม่ควรใช้ยานี้ในบุคคลที่อายุต่ำกว่า 25 ปี ยกเว้นในกรณีที่แพทย์พิจารณาแล้วว่าผู้ป่วยได้รับประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง
- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ สตรีให้นมบุตร รวมถึงสตรีวัยเจริญพันธุ์ ที่มีได้คุมกำเนิดหรือสตรีที่วางแผนจะตั้งครรภ์
- ยานี้อาจทำให้ง่วงซึม จึงไม่ควรขับขี่ยานพาหนะ หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล หรือ ทำงานที่เสี่ยงอันตราย
- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์



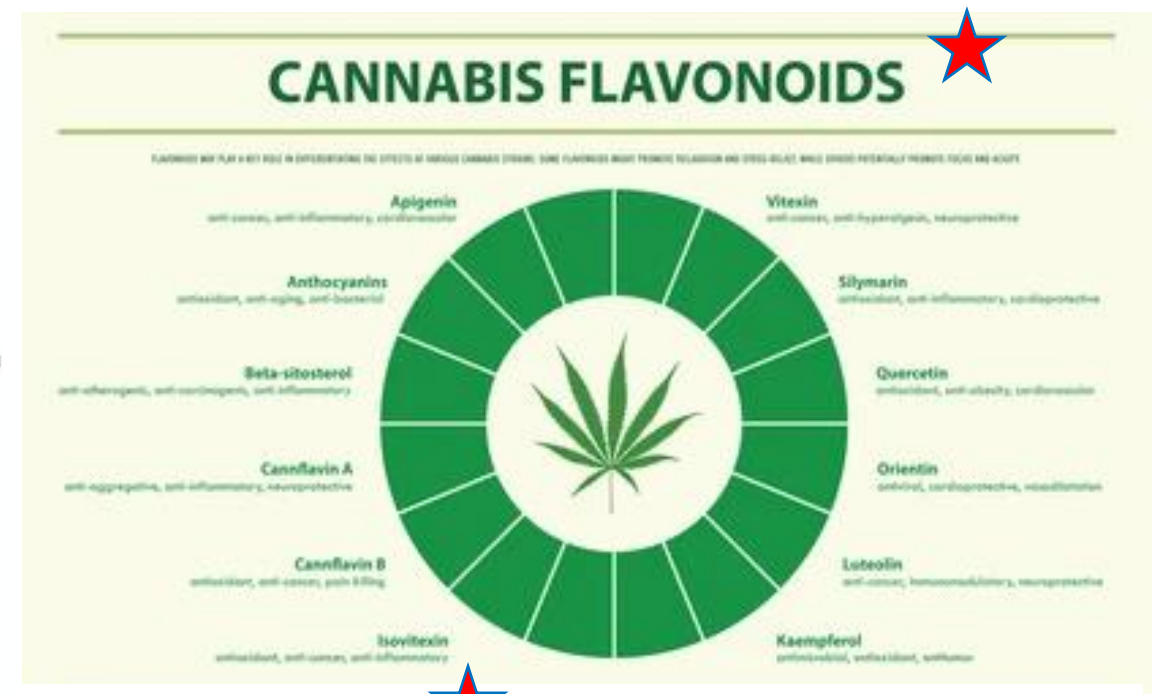
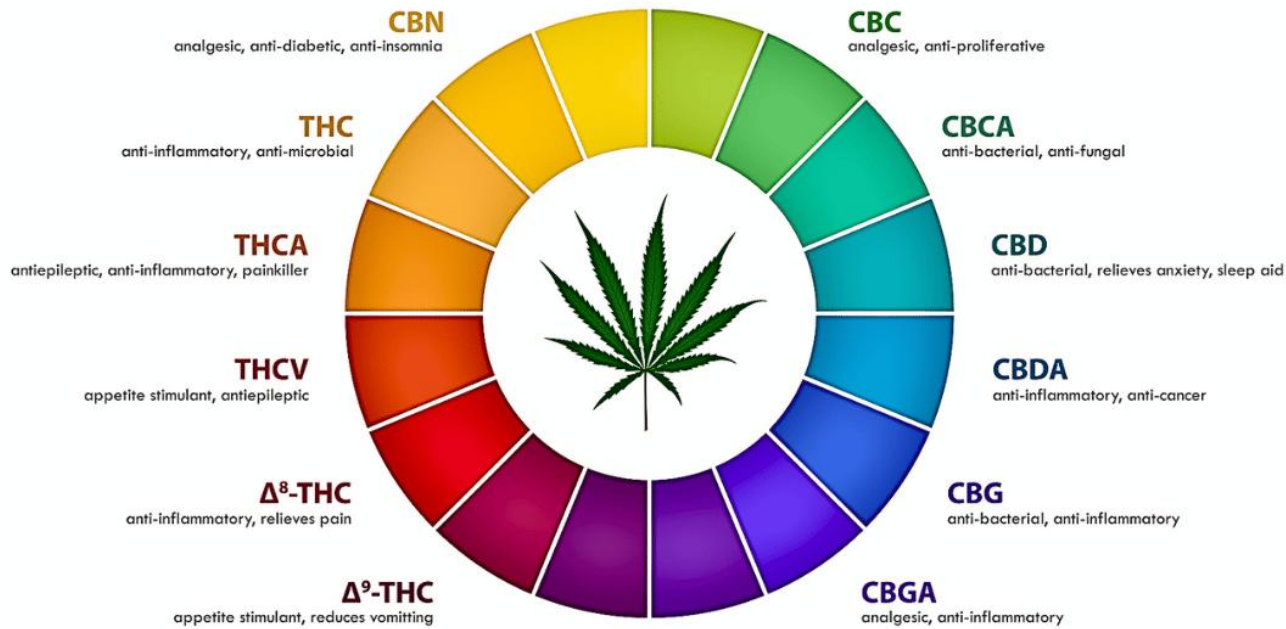
อันตรกิริยา

- ระวังการใช้นี้ร่วมกับยาที่มีกระบวนการเมแทบอลิซึม ผ่านเอนไซม์ CYP2C9, CYP2C19 หรือ CYP3A4 เช่น amiodarone, carbamazepine, phenytoin, warfarin หรือ valproic acid
- ระวังการใช้นี้ร่วมกับยาที่เป็น highly protein-bound เช่น warfarin, cyclosporine และ amphotericin B



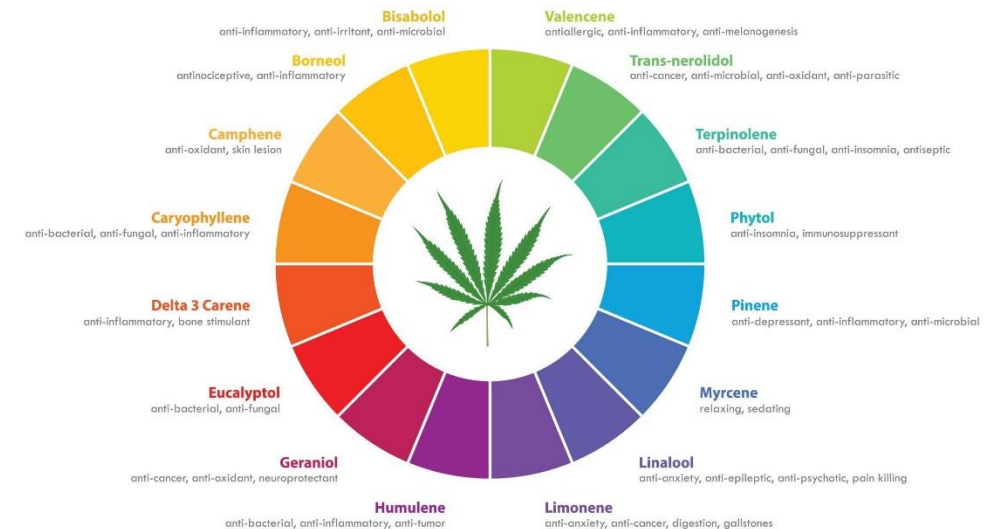
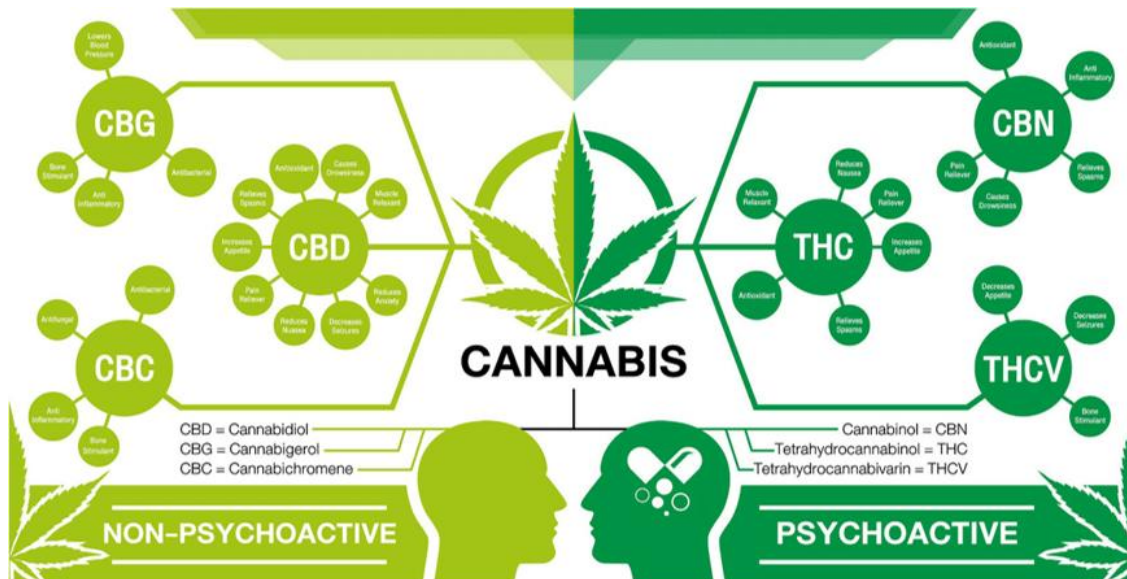
ข้อควรระวัง

- ระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับหรือไตบกพร่องรุนแรง
- หลีกเลี่ยงการส่งใช้ยากับผู้ป่วยเป็นเวลานาน และควรติดตามอาการติดยาอย่างสม่ำเสมอก่อนหยุดใช้ยา ต้องปรับลดขนาดยาลงทีละน้อยเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอาการถอนยา
- ระวังการใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาร่วมกับยาก่อมประสาทหรือยาที่ออกฤทธิ์ทางจิตอื่น ๆ เนื่องจากเสริมฤทธิ์กดประสาทส่วนกลางหรือเพิ่มผลกระทบทางจิตประสาท
- ระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติของการใช้สารเสพติด รวมถึง ผู้มีประวัติติดสุรา
- ผู้ชายที่บริโภคกัญชา อาจส่งผลให้มีบุตรยาก เพราะ THC อาจมีผลทำให้ต่อมสร้างน้ำอสุจิมีขนาดเล็กลง น้ำอสุจิลดลง และลดการสร้างตัวอสุจิ



CANNABIS TERPENES

TERPENES MAY PLAY A KEY ROLE IN DIFFERENTIATING THE EFFECTS OF VARIOUS CANNABIS STRAINS. SOME TERPENES MIGHT PROMOTE RELAXATION AND STRESS-RELIEF, WHILE OTHERS POTENTIALLY PROMOTE FOCUS AND ACUITY.





Major Interaction

Do not take this combination

Drug	Implication	Drug Interaction
Warfarin (Coumadin)	increase the effects of warfarin	increase the risk of bleeding



Moderate Interaction

Be cautious with this combination

Drug	Implication	Drug Interaction
Sedative medications (Barbiturates)	cause sleepiness and slowed breathing	breathing problems and/or too much sleepiness
Sedative medications (CNS depressants)	cause sleepiness and slowed breathing	breathing problems and/or too much sleepiness
Theophylline	decrease the effects of theophylline	there isn't enough information to know if this is a big concern.
Anticoagulant / Antiplatelet drugs	slow blood clotting	increase the risk of bruising and bleeding



Plant	Drug Interactions/Risks	Drugs Affected 
<i>Cannabis sativa</i>	Increases central nervous system (CNS) depression [60]	Opioids, SSNRI (e.g., duloxetine)
	Inhibition of UGT1A9 and UGT2B7 [60]; CYP3A4 and 2C9 substrate, possible influence on CYP1A2 [61] (induction by THC, induction or inhibition by CBD)	Duloxetine (several drugs in other fields; propofol, anticoagulants!)
	in vitro: inhibition of several CYP enzymes by cannabinoids and main metabolites, including CYP 2B6, 2C9, 2D6; minor inhibition: 1A2, 2C19, 3A4 [60,62]	Several drugs, including opioids, NSAIDs and possibly cyclosporine and tacrolimus (CBD) [63]
	anticholinergic agents (risk of tachycardia)	(several drugs in other fields)

Marijuana with Other Drugs



If you have any questions about the following information, please contact the Poison and Drug Information Center at: 1-800-222-1222

As with any medication, marijuana may interact with other drugs you are taking. This can change how well your medication works or increase in your risk of side effects from your medication or marijuana

In some cases, these reactions may be severe

Below is a list of medications that could possibly interact with marijuana. This is NOT a complete list. If you have questions about interactions between marijuana and your medications, talk to your doctor or provider or call the Poison and Drug Information Center at 1-800-222-1222.

If you are a healthcare professional and would like to read more about drug interactions and kinetics, please visit our Healthcare Professionals section and view the Scientific Journal Articles.

Generic Name	Brand Name	Possible Interaction	Possible Outcome
Alprazolam	Xanax	Additive Effects	Additional drowsiness
Amitriptyline	Elavil	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Amlodipine	Norvasc	Increased Marijuana Concentration	Increased Marijuana Side Effects
Apixaban	Eliquis	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Aripiprazole	Abilify	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Atorvastatin	Lipitor	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Buspirone Hydrochloride	Buspar	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Carvedilol	Coreg	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Celecoxib	Celebrex	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Clonazepam	Klonopin	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects

Generic Name	Brand Name	Possible Interaction	Possible Outcome
Drospirenone; Ethinyl Estradiol	Yaz, Ocella, (others)	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Enalapril Maleate	Vasotec	Increased Marijuana Concentration	Increased Marijuana Side Effectss
Escitalopram Oxalate	Lexapro	Increased Marijuana Concentration	Increased Marijuana Side Effectss
Estradiol	Estrace, Natazia (others)	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Ethinyl Estradiol; Norgestimate	Ortho-Cyclen, Ortho Tri-Cyclen (others)	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Fenofibrate	Fibricor, Trilipix (others)	Increased Marijuana Concentration	Increased Marijuana Side Effectss
Finasteride	Propecia	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Fluconazole	Diflucan	Increased Marijuana Concentration	Increased Marijuana Side Effectss
Fluoxetine Hydrochloride	Prozac	Increased Marijuana Concentration	Increased Marijuana Side Effectss
Guanfacine	Intuniv	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects

Generic Name	Brand Name	Possible Interaction	Possible Outcome
Ibuprofen	Advil, Motrin	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Ketoconazole		Increased Marijuana Concentration	Increased Marijuana Side Effectss
Lamotrigine	Lamictal	Increased Marijuana Concentration	Increased Marijuana Side Effectss
Loratadine	Claritin	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Lorazepam	Ativan	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Losartan Potassium	Cozaar	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Methylprednisolone	Medrol	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Montelukast	Singulair	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Morphine	MS Contin	Additive Effects	Increased Drowsiness and Sedation
Naproxen	Aleve, Naprosyn	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Ondansetron	Zofran	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects

Generic Name ★	Brand Name	Possible Interaction	Possible Outcome ★
Ondansetron	Zofran	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Oxybutynin	Ditropan	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Oxycodone	Oxycontin	Additive Effects	Increased Drowsiness and Sedation
Quetiapine Fumarate	Seroquel	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Rivaroxaban	Xarelto	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Rosuvastatin	Crestor	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Simvastatin	Zocor	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Sitagliptin Phosphate	Januvia	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Tamsulosin Hydrochloride	Flomax	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Trazodone Hydrochloride	Desyrel	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Valacyclovir	Valtrex	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Valsartan	Diovan	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Verapamil Hydrochloride	Calan, Verelan (others)	Increased Medication Concentration	Increased Medication Side Effects
Warfarin	Coumadin	Increased Medication Concentration	Increased Risk Of Bleeding

THANK YOU

