

딜티아젬과 페니토인과의 약물상호작용

최준식 · 장일호*

조선대학교 약학대학, *광주기독병원 약국
(1993년 2월 22일 접수)

Drug Interaction Between Phenytoin and Diltiazem in Rabbit

Jun Shik Choi and Il Hyo Chang*

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea, and
Department of Pharmacy, Kwangju Christian Hospital, Kwangju 501-759, Korea
(Received February 22, 1993)

Pharmacokinetic drug interaction between phenytoin and diltiazem was investigated following i.v. administration concomitantly to rabbits. Diltiazem was coadministered at doses of 1, 2 and 3 mg/kg, respectively, with phenytoin (5 mg/kg) to rabbits. Plasma concentration and AUC of phenytoin were increased significantly, but volume of distribution and total body clearance were decreased significantly ($p < 0.05$) at doses of 2 mg and 3 mg/kg of diltiazem. From the results of this experiment, it is desirable that dosage regimen of phenytoin should be adjusted and that therapeutic drug monitoring should be practiced for reduction of side or toxic effect when phenytoin should be administered with diltiazem in clinical practice.

Keywords—Pharmacokinetic interaction, Phenytoin, Diltiazem, Coadministration, Total body clearance, Distribution rate constant, Dosage regimen, Area under the curve (AUC).

페니토인은 대발작 및 정신운동발작 치료제로 빈 용되고 있으며,^{3,4)} 치료역이 좁고 상용량에서도 용량의존성이 있으며 또한 개체간의 차이와 부작용이 많으므로 안전하고 효율적인 치료를 위해서 혈장으로부터 약물농도 모니터링이 필요하다.^{5,6)} 페니토인은 위장관에서 거의 완전하게 흡수되며⁷⁾ 분포 용적은 0.7 l/kg 전후이며 혈청단백과의 결합율은 평균 90% 정도로 보고되어 있다.⁸⁾ 페니토인은 주로 간 효소계에 의해서 산화된 후 글루쿠론산 포함체를 형성하여 소실되며 주요대사체인 5-(*p*-hydroxylphenyl)-5-phenylhydantoin으로 70-80%, 미변화체로는 5% 정도가 뇨로 배설된다.^{9,10)} 진신클리어란스는 간 클리어란스가 중요한 역할을 하며 간효소 활성변화와 혈장유리농도에 의해 영향을 받으며 또한 투여 용량의 증가로 인해 감소되어 있는데 이것은 대사 효소계의 포화현상 때문이다.^{11,12)} 최대 대사율은 (V_{max}) 평균 6 mg/kg/day이며, Michaelis-Menten

constant(K_m)는 평균 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이며 평균반감기는 24 ± 9 hr로 보고되어 있다.^{13,14)} 페니토인과 상호작용을 하는 약물들은 임상적으로 매우 중요한 의미를 가진다. 그 이유로는 페니토인이 안전역이 좁고 상용량에서도 대사포화현상이 일어나며 또한 개체차와 부작용이 심하기 때문이다. 즉, 병용되어지는 다른 약물에 의해서 페니토인의 혈장 전체농도의 증가 또는 감소 및 유리농도의 변화, 또한 페니토인 병용에 따른 다른 약물에 미치는 상호작용 등이 고려되어야 한다. 임상적으로 중요한 상호작용으로, 페니토인의 혈장농도를 증가시킨 약물로는 allopurinol,¹⁶⁾ isoniazid,¹⁷⁾ disulfiram,¹⁸⁾ chloramphenicol,¹⁹⁾ chlorpromazine,²⁰⁾ phenylbutazone,²¹⁾ sulfonamide,²²⁾ cimetidine,²³⁾ imipramine,²⁴⁾ dicumarol,²⁵⁾ fluconazole,²⁶⁾ methylphenydate,²⁷⁾ phenylramidol,²⁸⁾ sulthiamine,²⁹⁾ metronidazole³⁰⁾ 등이며, 페니토인의 혈장농도를 감소시킨 약물로는 phenobarbital,³¹⁾ car-

bamazepine,³¹⁾ clonazepam,³³⁾ valproic acid,³⁴⁾ alcohol,³⁵⁾ rifampicin,³⁶⁾ doxycycline,³⁸⁾ food³⁹⁾ 등이 있다. 또한 혈청단백으로부터 페니토인의 유리농도를 증가시킨 약물로는 aspirin,⁴⁰⁾ phenylbutazone,⁴¹⁾ valproic acid⁴²⁾ 등의 보고가 있다.

딜티아젠편은 calcium channel 차단제로써 고혈압, 부정맥, 협심증 등의 치료제로 빈용되는 약물이며 간 산화계 효소의 억제로 인한 타약물의 대사와 클리어란스를 감소시킨다는 보고가 있다^{43~48)}. 임상에서 페니토인은 장기간의 치료를 요하므로 다른 약물과 병용투여될 가능성이 많으며, 치료도중 2차적 합병증으로 다른 약물과 병용투여가 불가피할 경우도 있다. 이런 점들을 고려할 때 딜티아젠편과 페니토인이 병용투여되는 경우 페니토인의 좁은 안전역 때문에, 딜티아젠편에 의해 바람직하지 못한 약물상호작용이 초래될 수도 있다. 그러나 딜티아젠편과 페니토인의 약물상호작용에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. 따라서 저자 등은 딜티아젠편과 페니토인을 동시에 병용투여한 토끼에서 페니토인의 혈장농도, 뇨중배설, 분포용적, 반감기, 전신클리어란스 등의 약물동태에 미치는 딜티아젠편의 영향을 연구 검토하였다.

실험 방법

재료 및 기기

Phenytoin, diltiazem과 hexobarbital은 Sigma사 제품을 사용하였고 이소프로판올(Katayama Chem.), 클로로포름(Baker Co.), 염산(Kanto Chem.) 증류수는 HPLC용을 사용하였다. 기기로는 HPLC(Waters Co.), 개인용 컴퓨터(Trigem) 및 micro syringe pump(Sage Co.) 등을 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한, 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 웅성 토끼를, 물은 자유로 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시킨 후, 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥과 양측 뇨관에 폴리에틸렌관(22 guage)을 삽입하여, 혈액과 뇨를 채취하였으며, 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프를 통하여 보충해 주었다.

약물투여

토끼 6마리를 1군으로 하여, 딜티아젠편 1, 2, 3 mg/kg(iv)과 페니토인 5 mg/kg(iv)을 동시에 병용투여하였다.

페니토인 및 딜티아젠편을 약 20초간에 걸쳐 서서히 귀정맥투여한 후, 혈액은 1, 5, 10, 15, 30분, 1, 2, 4, 8시간에 채혈하여 원심분리한 후 혈장 1 ml를 취하였으며, 요는 0.5, 1, 2, 4, 6, 8시간에 집뇨하여 그중 0.5 ml씩을 취하여 분석시까지 냉동 보관하였다.

페니토인 분석

Kabra 등⁴⁹⁾의 방법을 수정하여, 혈장 1.0 ml, 뇨 0.5 ml에 내부표준물질로 hexobarbital(100 µg/ml) 100 µl와 0.1 N 염산 0.1 ml를 넣어 혼합한 후, 클로로포름·이소프로판올 혼합액(95 : 5) 5 ml를 가하고 10분간 추출한 다음, 1시간 방치한 후 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 수층을 제거한 후 유기용매층 2.5 ml 취하여 70°C 수욕상에서 증발시킨 다음, 70% 메탄올 1.0 ml 넣어 용해시켜 0.5 µm 멤브레인 필터로 여과한 후 10 µl를 HPLC에 주입하였다.

분석 조건은 다음과 같다. 칼럼으로는 µ-Bondapak C₁₈을 사용하였고, 이동상으로는 메탄올, 아세트니트릴과 인산염완충액(pH 4.0)의 21 : 14 : 65(v/v%) 혼합액을 사용하였으며, 유속은 2.0 ml/min로 하여 파장 195 nm에서 검출하였다. 페니토인과 내부표준물질의 분리가 양호하였다.

약물동태학적 파라메타는 non-linear regression method인 MULTI program으로 분석하였다. 페니토인의 혈장농도 추이는 2-compartment model에 잘 fitting되었으며, 여기서 구한 값을 이용하여 다음 식으로 약물동태학적 파라메타를 구하였다.

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (1)$$

$$t_{1/2\beta} = 0.693/\beta \quad (2)$$

$$CL_t = \text{Dose}/\text{AUC} \quad (3)$$

$$CL_r = C_u \cdot V/C_p \quad (4)$$

α ; slope of distributional phase

β ; slope of eliminational phase

$t_{1/2\beta}$; half-life of eliminational phase

CL_t ; total body clearance

CL_r; renal clearance

AUC; area under the plasma level-time curve

C_u; phenytoin concentration in urine

V; collected urine volume

신 클리어란스는 각 구간에서의 뇨중배설량(C_u·V)을 그 구간의 중간시간에서의 혈장농도(C_p)로 나누어 구하였다.

통계처리

각 군의 페니토인의 약물동태학적 파라메타들에 대한 유의성 검정은 unpaired Student's t-test를 적용하여 컴퓨터로 처리하였다.

실험 결과

페니토인의 혈장농도

대조군 및 딜티아져 1, 2, 3 mg/kg 용량과 페니토인 5 mg/kg 용량을 동시에 정맥투여한 경우의 페니토인의 혈장농도곡선을 Fig. 1에 나타내었다.

혈장농도 추이는 2-compartment model을 나타내고 있으며, 딜티아져 1 mg/kg과 병용투여한 군에서는 페니토인의 혈장농도가 증가하였으나 유의성은 없었으며, 딜티아져 2 mg 및 3 mg/kg과 병용투여군에서는 혈장농도가 유의성(p<0.05)있게 증가하였다.

페니토인의 요중배설

페니토인의 신 클리어란스(CL_r)는 Table I에 나타내었다. 8시간까지의 페니토인의 신 클리어란스

(CL_r)는 딜티아져 농도의 증가에 따라 감소되었다. 특히 0.5-1시간과 6-8시간에서는 유의성있게 페니토인의 뇨중배설이 감소되었다. 그러나 전체적으로 볼 때 control이 1.97±0.24, 딜티아져 1, 2, 3 mg/kg에서 1.89±0.22, 1.75±0.29, 1.51±0.19 ml/min로 감소되었으나 유의성은 없었다.

페니토인의 약물동태학적 파라메타

딜티아져과 페니토인의 병용투여시 페니토인의 약물동태학적 파라메타를 Table II에 나타내었다. 페니토인의 배설속도정수(K₁₀)는 딜티아져에 의해 유의성있게(p<0.05) 감소되었으나, 소실 반감기(t_{1/2β})는 증가하였으나 유의성이 없었다. 분포용적은 딜티아져 2, 3 mg/kg 용량을 병용투여한 군에서 유의성(p<0.05)있게 감소하였다. 즉 단독투여시는 429.6±43.2, 병용투여시는 딜티아져의 병용투여 용량에 따라 394.6±41.5, 331.9±39.4, 317.2±36.3 ml/kg로 단독투여에 비해 감소되었다. AUC는 페니토인 단독 투여군에서 47.6±5.1 μg·hr/ml, 딜티아져 1 mg/kg 병용투여군에서 55.9±6.3 μg·hr/ml로 증가하였으나 유의성은 없었다. 그러나 딜티아져를 2 mg 및 3 mg/kg 병용투여군에서는 각각 68.2±7.6 및 72.9±7.3 μg·hr/ml으로 유의성(p<0.01)있게 증가하였다. 페니토인 단독 투여시의 AUC에 대한 상대적 생체이용율이 딜티아져 2 mg 및 3 mg/kg 병용투여군에서 각각 143.3±10.5 및 153.4±12.2%로 유의성(p<0.05)있게 증가하였다. 페니토인의 전신 클리어란스는 딜티아져 2, 3 mg/kg 용량을 병용투여한 군에서 유의성 있게 감소되었다(p<0.05 및 p<0.01). 즉, 단독 투여시 104.0±21.1, 병용투여시 딜

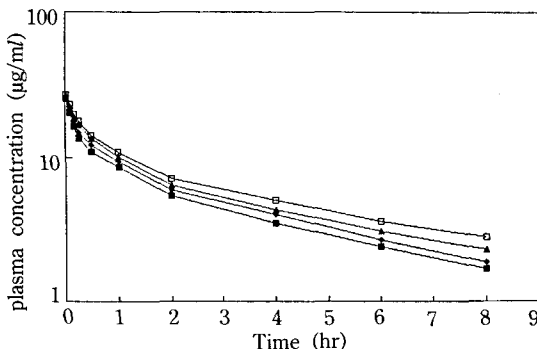


Figure 1—Plasma concentration-time curves of phenytoin combined with diltiazem in rabbits

—□—: p<0.01, —▶—: p<0.05
 —■—: control, —◆—: dilt-1 mg, —▲—: dilt-2 mg, —□—: dilt-3 mg/kg

Table I—Renal Clearance (CL_r) of Phenytoin Combined with Diltiazem in Rabbit

Time (hr)	control	diltiazem coadministration		
		1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg
0-0.5	4.75±0.51#	4.56±0.44	4.17±0.43	3.37±0.39
0.5-1	2.41±0.31	2.03±0.26	2.01±0.28	1.81±0.25*
1-2	1.72±0.23	1.70±0.21	1.50±0.22	1.32±0.18
2-4	1.06±0.18	1.16±0.17	1.09±0.16	1.03±0.14
4-6	1.04±0.14	1.02±0.17	0.92±0.13	0.92±0.12
6-8	0.92±0.13	0.86±0.11	0.83±0.11	0.65±0.10*
Mean	1.97±0.24	1.89±0.22	1.75±0.29	1.57±0.19

#; mean value±S.E. (n=6), *; p<0.05.

CL_r=C_u·V/C_p

티아젬의 투여용량에 따라 각각 89.6 ± 14.2 , 73.3 ± 9.6 , 68.5 ± 9.8 ml/kg/hr로 감소되었다.

고 찰

페니토인은 치료역이 좁아서 다른 약물과의 병용투여시 부작용을 초래할 가능성이 높기 때문에, 타 약물과의 상호작용은 임상에서 매우 중요하다. 딜티아젬과 페니토인을 동시 병용투여한 군에서는 페니토인의 혈장농도와 AUC를 유의성있게 증가시켰다. 이러한 결과는 안티피린,⁴³⁾ 테오필린,⁴⁴⁾ 디기톡신,⁴⁵⁾ 프로프라놀롤,⁴⁶⁾ 엔카인니드,⁴⁷⁾ 세틸디곡신⁴⁸⁾에서와 같은 결과를 보여 주었다. 또한 딜티아젬은 페니토인 전신 클리어란스를 유의성있게 감소시켰는데 이는 디기톡신,⁴⁵⁾ 아세틸디곡신,⁴⁸⁾ 엔카인니드⁴⁷⁾ 등에서의와 같은 결과를 보여 주었다. 그리고 딜티아젬에 의해 페니토인의 분포용적이 감소한 것은 안티피린,⁴³⁾ 테오필린,⁴⁴⁾ 엔카인니드⁴⁷⁾에서와는 다른 점임을 알 수 있었다. 딜티아젬 용량에 따라 페니토인의 약물동태학적 파라메타값의 변화를 보여 주었는데 이러한 결과는 테오필린,⁴⁴⁾ 디기톡신,⁴⁵⁾ 아세틸디곡신⁴⁸⁾의 결과와 같았다. 딜티아젬에 의한 페니토인의 AUC 및 혈장농도의 증가는 분포용적 및

배설속도정수와 전신 클리어란스의 감소에 기인된 것으로 사료된다.

딜티아젬과 페니토인과의 병용투여시는 페니토인의 치료역이 좁고 비선형동태로 인한 부작용 또는 중독작용 등리 초래될 가능성이 있으므로 약물치료 monitoring이 필요하다고 생각되며, 앞으로 인체를 통한 딜티아젬과 페니토인과의 체내 약물상호작용의 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

결 론

페니토인(5 mg/kg)을 딜티아젬(1 mg, 2 mg, 3 mg/kg)과 병용투여한 토끼에서 두 약물의 상호작용을 약물동태학적 측면에서 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 딜티아젬과 병용투여시 페니토인의 혈장농도는 유의성 있게 증가되었다($p < 0.05$).
 - 2) 페니토인의 혈장농도곡선하면적(AUC)이 증가됨으로부터 생체이용율이 유의성있게 증가됨을 알 수 있었다($p < 0.01$).
 - 3) 페니토인의 전신 클리어란스 및 분포용적이 각각 유의성 있게 감소되었다($p < 0.05$).
- 이상의 결과에서 딜티아젬과 페니토인이 병용투여

Table II—Pharmacokinetic Parameters of Phenytoin Combined with Diltiazem in Rabbits

Parameters	Control	Diltiazem coadministration		
		1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg
α (hr ⁻¹)	* 6.82 ± 0.93	7.19 ± 0.96	6.02 ± 1.29	5.96 ± 1.14
β (hr ⁻¹)	0.24 ± 0.034	0.23 ± 0.032	0.23 ± 0.033	0.22 ± 0.029
K_{12} (hr ⁻¹)	4.12 ± 0.52	4.33 ± 0.51	3.27 ± 0.39	3.24 ± 0.45
K_{21} (hr ⁻¹)	2.20 ± 0.34	2.41 ± 0.29	2.41 ± 0.31	2.39 ± 0.33
K_{10} (hr ⁻¹)	0.83 ± 0.096	0.69 ± 0.102	0.67 ± 0.088	$0.55 \pm 0.091^*$
$V_{d_{ss}}$ (ml/kg)	429.6 ± 43.2	394.6 ± 41.5	$331.9 \pm 38.4^*$	$317.2 \pm 36.3^{**}$
$t_{1/2\beta}$ (hr)	2.9 ± 0.31	3.0 ± 0.34	3.1 ± 0.38	3.2 ± 0.41
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	47.6 ± 5.1	55.9 ± 6.3	$68.2 \pm 7.6^*$	$72.9 \pm 7.3^{**}$
CL_t (ml/kg/hr)	104.0 ± 21	89.6 ± 14.2	$73.3 \pm 9.6^*$	$68.5 \pm 9.8^{**}$
R.B. (%)	100	117.5 ± 9.6	$143.3 \pm 10.5^*$	$153.4 \pm 12.2^{**}$

#; mean value \pm S.E. (n=6), *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$

α ; slope of distributional phase

β ; slope of elimination phase, $V_{d_{ss}}$; volume of distribution at steady state

K_{12} , K_{21} ; distribution rate constant, K_{10} ; elimination rate constant

AUC; area under the plasma level-time curve

CL_t ; total body clearance

R.B.; relative bioavailability compared to control.

될 경우에는 페니토인의 부작용 및 중독작용 등이 초래될 가능성이 있으므로 혈장농도의 모니터링에 따른 페니토인의 용량조절이 필요하다고 사료된다.

문 헌

- 1) H.H. Merritt and T.J. Plutnan, Experimental determination of the anti-convulsant properties of phenyl derivatives. *Science*, **85**, 525-531 (1937).
- 2) I. Finkelman and A.J. Arieff, Untoward effects of phenytoin sodium in epilepsy. *JAMA*, **118**, 1209-1214 (1942).
- 3) R.D. Conn, Diphenylhydantoin sodium in cardiac arrhythmias. *New. Eng. Med.*, **272**, 277-282 (1965).
- 4) H. Bernstein and T.W. Lang, Sodium diphenylhydantoin in the treatment of recurrent cardiac arrhythmias. *JAMA*, **191**, 695-699 (1965).
- 5) M.J. Eadie, F. Bochner and W.D. Hooper, The elimination of phenytoin in man. *Clin. Exptl. Pharm. Physio.*, **3**, 217-222 (1976).
- 6) M.J. Eadie and J.H. Tyer, Plasma drug level monitoring in pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.*, **2**, 427-432 (1977).
- 7) H. Meinardi and E. Kleijn, Absorption and distribution of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, **16**, 353-362 (1975).
- 8) A. Richens, Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin. Pharmacokinet.*, **4**, 153-159 (1979).
- 9) T. Chang and A.J. Glazko, Diphenylhydantoin: biotransformation, in Penry JK CE(eds): *Antiepileptic Drugs New York*, Raven Press, pp. 209-223 (1982).
- 10) F. Bochner and J.M. Sutherland, The renal handling of diphenylhydantoin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**, 791-785 (1973).
- 11) F. Bochner, W.D. Hooper and M.J. Eadie, The effect of dosage increasements on blood phenytoin concentrations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **35**, 873-879 (1972).
- 12) A. Richens and A. Dunlop, Serum-phenytoin levels in management of epilepsy. *Lancet*, **2**, 247-252 (1975).
- 13) T.N. Tozer and ME. Winter, Applied pharmacokinetics of phenytoin. *Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, pp. 275 (1980).
- 14) K. Arnold, The rate of decline of diphenylhydantoin in human plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.* **11**, 121-127 (1970).
- 15) J. Bruni and PS. Albright, The clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin. Neuropharmacol.*, **7**, 1 (1984).
- 16) K. Yokochi, A. Yokochi and T. Ishizaki, Phenytoin-allopurinol interaction: Michaelis-menten parameters of phenytoin with and without allopurinol in a child with Lesche-Nyhan syndrom. *Ther. Drug Monit.*, **4**, 353-359 (1982).
- 17) R. Miller, J. Porter and DJ. Greendlatt, Clinical importance of interaction of phenytoin and isoniazid. A Report from the Boston coladora-tive Drug Sur vaillance Program. *Chest*, **75**, 356-360 (1979).
- 18) J.W. Taylor, B. Alexander and L.W. Lyon, Mathematical analysis of phenytoin-disulfiram interaction. *Amer. Hosp. Pharm.*, **38**, 93-99 (1981).
- 19) D.T. Cosh, D.S. Rowett and J.P. McCarthy, Case report: Phenytoin therapy complicated by concurrent chloramphenicol and enteral nutrition. *Aust. J. Hosp. Pharm.*, **17**, 51-58 (1987).
- 20) D. Haidukewych and E.A. Rodin, Effect of phenothiazines on serum anti-epileptic drug concentrations in psychiatric patients with seizure disorder. *Ther. Drug Monit.*, **7**, 401-407 (1979).
- 21) P.J. Neuvoren, R. Lehtovara and E. Eloma, Antipyretic analgesics in patient on anti-epileptic drug therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 263-270 (1981).
- 22) P.J. Neyvoren, R. Lehtovara and E. Elomaa, Antipyretic analgesics in patient on anti-epileptic drug therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 501-509 (1981).
- 23) M. Gillman, R. Sandyk and M. Kaste, Cimetidine interaction with phenytoin. *Brit. Med. J.*, **283**, 501-5707 (1985).
- 24) E. Perucca and A. Richens, Interaction between phenytoin and imipramine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **4**, 485-490 (1977).

- 25) J.W. Taylor and L.W. Lyon, Oral anticoagulant-phenytoin interactions. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **14**, 669-675 (1980).
- 26) A.S. Mitchell, Fluconazole and phenytoin: a predictable interaction. *Br. Med. J.*, **298**, 135-142 (1989).
- 27) M. Ghofrani, Possible phenytoin-methylphenidate interaction. *Dev. Med. Child Neuol.*, **30**, 267-273 (1988).
- 28) H.M. Solomon and J.J. Schrogie, The effect of phenylamidol on the metabolism of diphenylhydantoin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **8**, 554-561 (1967).
- 29) A. Richens and G.W. Hoyghton, Phenytoin intoxication caused by sultiamin. *Lancet*, **11**, 1442-1449 (1973).
- 30) J.C. Jensen, Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 407-414 (1985).
- 31) P.L. Morselli, M. Rizzo and S. Garattini, Interaction between phenobarbital and diphenylhydantoin in animals and in epileptic patients. *Ann. NY. Acad. Sci.*, **179**, 88-95 (1971).
- 32) T.R. Browne and G.K. Szabo, Carbamazepine increased serum level of phenytoin. *Neurology*, **38**, 1146-1152 (1989).
- 33) I.N. Savedra, L.I. Aguilera, E. Faure and D.G. Galdans, Case report of phenytoin and clonazepam interaction. *Ther. Drug Monit.*, **7**, 481-488 (1985).
- 34) E. Perucca, S. Hebdige, G.M. Frio, G. Gatti, S. Lecchini and A. Crema, Interaction between phenytoin and valproic acid: plasma protein binding and metabolic effects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 779-785 (1980).
- 35) P. Sandor, E.M. Sellers, M. Dunbrell and V. Khouw, Effect of short and long term alcohol use phenytoin kinetics in chronic alcoholics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **30**, 390-397 (1981).
- 36) F.J. Abajo, Phenytoin interaction with rifampin. *Br. Med. J.*, **297**, 1048-1054 (1988).
- 37) B.L. Carter, W.R. Garnett, J.M. Pellock, M.A. Wratton and J.R. Howell, Effect of antacids on phenytoin bioavailability. *Ther. Drug Monit.*, **3**, 333-340 (1981).
- 38) O. Pentilla, P. Neuvonen and R. Sehtovaara, Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs. *Br. Med. J.*, **2**, 470-477 (1974).
- 39) M.C. Kenned and D.N. Wade, Effect of food on the absorption of phenytoin. *Aust. Az. J. Med.*, **12**, 258-265 (1982).
- 40) W.P. James, Effects of aspirin on salivary and serum phenytoin kinetics in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**, 171-178 (1980).
- 41) B.P. Andreasen and A. Froland, Inhibition by phenylbutazone: the role of genetic factors. *Acta. Med. Scand.*, **193**, 561-571 (1973).
- 42) M. Anne and R. Alan, Effect of single doses of sodium valproate on serum phenytoin levels and protein binding in epileptic patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**, 89-97 (1980).
- 43) G. Carrum, J.M. Eagam and D.R. Abemethy, Diltiazem treatment impairs hepatic drug oxidation of antipyrine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **40**, 140-149 (1986).
- 44) M.S. Susan, A.P. John and H.S. Timothy, Effect of calcium channel blockers on theophylline disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**, 29-36 (1988).
- 45) J. Kuhlmann, Effects of verapamil, diltiazem, and nifedipine on plasma levels and renal excretion of digitoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **38**, 667 (1985).
- 46) D.J. Kazierad, R.L. Lalonde and M. Bottorff, The effect of diltiazem on the disposition of encainide and its active metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**, 668-676 (1989).
- 47) J. Kuhlmann, Effects of nifedipine and diltiazem on plasma levels and renal excretion of beta-acetyldigoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 150-159 (1985).
- 48) G. Carruthers, J. David and D.G. Bailey, Synergistic adverse hemodynamic interaction between oral verapamil and propranolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**, 469-476 (1989).
- 49) P.M. Kabra, B.E. Stafford and L.J. Marton, Simultaneous measurement of phenobarbital, phenytoin, primidone, ethosuximide, and carbamazepine in serum by high-pressure liquid chromatography. *Clin. Chem.*, **23**, 1284-1290 (1977).