

## 딜티아젬 전처리 가토에서 페니토인의 약물동태학적 연구

박정미 · 이진환 · 최준식 · 범진필\*

조선대학교 약학대학  
조선대학교 간호전문대학\*

### Pharmacokinetics of Phenytoin in Rabbits Pretreated with Diltiazem

Jung Mi Park, Jin Hwan Lee, Jun Shik Choi, Jin Pil Burm\*

College of Pharmacy, Chosun University, Kwnangju 501-759, Korea

College of Nursing, Chosun University, Kwnangju 501-140, Korea\*

This study was attempted to investigate the pharmacokinetics of phenytoin(4mg/kg i.v.) in rabbits pretreated with diltiazem(1 and 2.5mg/kg) for 7 days. The plasma concentration and area under the curve(AUC) of phenytoin were increased significantly( $p < 0.05$ ) in rabbits pretreated with diltiazem(2.5mg/kg) compared with those of control rabbits. Volume of distribution and total body clearance were decreased significantly( $p < 0.05$ ) in rabbits pretreated with diltiazem compared with those of control rabbits. 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 will be administered with diltiazem in clinical practice.

## 서 론

대발작 및 정신운동성발작 치료제인 페니토인은 신경정신과에서 빈용되고 있으며<sup>1,2)</sup> 심부정맥에도 사용되고 있는 약물이나<sup>3,4)</sup> 치료역이 좁고 용량의 존성이며 개체간의 차이와 부작용이 많으므로 안전하고 효율적인 치료를 위해서 혈장으로부터 약물치료 모니터링이 필요하다.<sup>5,6)</sup> 페니토인은 위장관에서 거의 완전하게 흡수되며<sup>7)</sup> 분포용적은 0.7 L/kg 전후이며 혈청단백과의 결합율은 평균 90%이다.<sup>8)</sup>

페니토인은 간효소계에 의해서 주로 수산화 또는 포합으로 대사를 받아 주요대사체인 5-(p-hydroxylphenyl)-phenylhydantoin으로써 70-80%, 미변화체로 5%정도 뇨로 배설 되어진다<sup>9,10)</sup>. 전신크리어란스는 간크리어란스가 중요한 역할을 하며 간효소활성 변화와 혈중유리농도에 의해 영향을 받으며 또한 투여용량의 증가로 인해서 감소되어 지는데 이것은 대사효소계의 포화 때문이다<sup>11,12)</sup>. 최대 대사율(Vmax)은 평균 6mg/kg/day이며 Michaelis constant(Km)은 평균 4 $\mu$ g/ml이며 평균반감기는 24hr로 보고되어 있다<sup>13-15)</sup>.

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

페니토인과 상호작용을 하는 약물들은 임상적으로 매우 중요한 의미를 가진다. 그 이유로는 페니토인이 안전역이 좁고 포화성동태이며 개체차와 부작용등 때문이다. 즉 병용되어지는 다른 약물에 의해서 페니토인의 혈장농도를 증가시킨 경우<sup>16-30)</sup>와 감소시킨 경우<sup>31-39)</sup>가 있으며, 페니토인의 혈장유리농도를 증가시킨 경우<sup>40-42)</sup>등이 고려되어져야 한다. 딜티아젠편은 calcium channel 차단제로써 고혈압, 부정맥, 협심증등의 치료제로 병용되는 약물이며 간산화적 효소의 억제제인한 타약물의 대사와 크리어란스를 감소시킨다는 보고가 있다.<sup>43-48)</sup> 임상에서 페니토인은 장기간의 치료를 요하므로 다른약물과 병용투여될 가능성이 많으며 치료도중 2차적 합병증으로 다른약물과 병용투여가 불가피할 경우도 있다. 이런점들을 고려할때 딜티아젠편과 페니토인과의 체내 상호작용에 관한 보고가 없으며, 딜티아젠편과 페니토인과 병용투여되는 경우 페니토인은 안전역이 좁기때문에 딜티아젠편에 의해서 바람직하지 못한 상호작용이 초래 될수도 있다. 따라서 저자들은 딜티아젠편으로 전처리한 가토군에서 페니토인의 혈장농도, 뇨중배설, 분포용적, 반감기, 전신크리어란스 등 약물동태에 미치는 영향을 연구 검토하여 임상에서 안전하고 효율적인 투여계획을 수립코져 하였다.

## 실 험 방 법

### 시료, 시약 및 기기

Phenytoin과 diltiazem는 Sigma사 제품을 사용하였다. 시약은 chloroform, isopropyl alcohol, hexobarbital, phosphoric acid 및 증류수등은 HPLC용을 사용하였다. 기기로는 HPLC(Waters Co.), 개인용 컴퓨터(Trigem), micro syringe pump(Sage Co.)등을 사용하였다.

### 실험동물

일정한 조건하에서 사육한, 체중 2.0kg 전후의 New Zealand White계 웅성 토끼를, 물은 자유로이 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄을 4ml/kg 피하주사하여 마취시킨 후, 고정대에 고정시킨 다음, 우측 대퇴동맥과 양측 뇨관에 폴리

에칠렌관(22gauge)을 삽입하여, 혈액과 뇨를 채취하였으며, 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 동속주입 펌프를 통하여 보충해 주었다.

### 약물투여

토끼 6마리를 1군으로하여, diltiazem 1, 2.5mg/kg(i.v)으로 7일동안 각각 전처리한 후 페니토인(4 mg/kg)을 투여하였다. 페니토인을 약 20초 간에 걸쳐 서서히 정맥투여 한후, 혈액은 1, 5, 10, 15, 30분, 1, 2, 4, 8시간에 채혈하여 혈장 1ml를 취하였으며, 요는 0.5, 1, 2, 4, 6, 8시간에 집뇨하여 그 1ml를 취하여 분석시까지 냉동 보관하였다.

### 페니토인 분석

Kabra등<sup>49)</sup>의 방법을 수정하여, 혈장 1.0ml, 뇨 1 ml에 내부 표준물질로 hexobarbital(100µg/ml) 100 µl와 0.1N 염산 0.1ml를 넣어 혼합한 후, chloroform : isopropyl alcohol(95 : 5) 5ml를 가하고 10 분간 추출한 다음, 1시간 방치하고 3000rpm에서 5분간 원심분리하였다. 수층을 제거한 후 유기용매층 2.5ml취하여 70°C 수욕상에서 증발시킨 다음, 70% 메탄올 1.0ml를 넣어 용해시켜 0.5mm 멤브레인 필터로 여과하여 10µl를 HPLC에 주입하였다. 분석 조건은 칼럼으로는 µ-Bondapak C<sub>18</sub>을 사용하였고 이동상으로는 메타놀, 아세트니트릴과 인산염 완충액(pH4.0)을 21 : 14 : 65 혼합액을 사용하였으며, 유속은 2.0ml/min로 하여 195 nm에서 UV분석하였다. 페니토인과 내부표준물질의 크로마토그램은 분리가 양호하였다.

### 약물동태학적 파라메타

파라메타는 non-linear regression method인 MULTI program으로 해석하였다. 페니토인의 혈중농도 추이를 2-compartment model을 적용하여 fitting하여 구했으며, 여기서 구한 값을 이용하여 다음식으로 약물동태학적 파라메타를 computer program에 의해 처리하였다.

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad t_{1/2} = 0.693/\beta$$

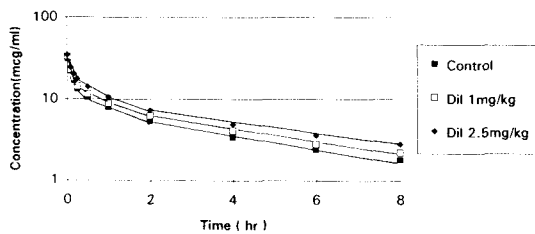
$$CLt = \text{Dose}/AUC \quad CLr = Cu \cdot V/Cp$$

신클리어란스는 각 구간에서 뇨중에서 배설된 양을 그 구간에 중간 시간에서의 혈장농도로 나누

**Table I** Plasma concentration of phenytoin( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) in rabbits pretreated with diltiazem

Time(hr)	Control	Diltiazem Pretreatment	
		1mg/kg	2.5mg/kg
0.017	31.1 $\pm$ 4.62	33.1 $\pm$ 4.32	34.8 $\pm$ 4.59
0.083	21.8 $\pm$ 3.62	22.9 $\pm$ 3.25	24.4 $\pm$ 2.78*
0.17	16.8 $\pm$ 2.54	18.1 $\pm$ 2.37	20.4 $\pm$ 2.87*
0.25	13.3 $\pm$ 1.45	14.4 $\pm$ 2.28	17.8 $\pm$ 2.39*
0.5	10.6 $\pm$ 1.68	11.6 $\pm$ 2.85	14.2 $\pm$ 2.25*
1.0	7.90 $\pm$ 0.95	8.91 $\pm$ 1.48	10.7 $\pm$ 1.85*
2.0	5.41 $\pm$ 1.99	6.32 $\pm$ 1.28	7.41 $\pm$ 1.33*
4.0	3.42 $\pm$ 0.57	4.12 $\pm$ 0.78	4.96 $\pm$ 0.89*
6.0	2.34 $\pm$ 0.46	2.84 $\pm$ 0.56	3.62 $\pm$ 0.58
8.0	1.80 $\pm$ 0.44	2.21 $\pm$ 0.57	2.81 $\pm$ 0.44*

Mean values  $\pm$  S. E(n=6) \* P<0.05



**Fig. 1.** Plasma concentration of phenytoin( $\text{mcg}/\text{ml}$ ) in rabbits pretreated with diltiazem.(n=6)

어 구하였다.

### 통계처리

각 파라메타의 유의성 검정은 unpaired Student's t-test로 적용하여 컴퓨터로 처리하였다.

## 실험 결과

### 페니토인의 혈장농도

딜티아젬을 전처리한 가토에서 페니토인의 혈장농도는 Table I 과 Fig.1와 같았다. 혈장농도 추이는 2-compartment model을 나타내고 있으며, 딜티아젬 1mg/kg을 전처리에서는 페니토인의 혈장농도가 증가하였으나 유의성은 없었으며 딜티아젬 2.5mg/kg을 전처리한 군에서는 혈장농도가 유의성(p<0.05)있게 증가되었다.

### 페니토인의 요중배설

페니토인의 신클리어란스는 Table II와 같았다.

8시간까지의 페니토인의 평균신클리어란스는 딜티아젬의 농도의 증가에 따라 감소되었다. 대조군에서  $1.50 \pm 0.18 \text{ ml}/\text{min}$ , 딜티아젬으로 전처리한 군에서는  $1.42 \pm 0.17$  및  $1.34 \pm 0.15 \text{ ml}/\text{min}$ 으로 감소되었다. 특히 딜티아젬 2.5mg/kg으로 전처리한 가토에서 뇨중배설이 유의성있게(p<0.05) 감소되었다.

### 페니토인의 약물동태학적 파라메타

딜티아젬 1, 2.5mg/kg으로 전처리한 가토에서 페니토인의 동태학적 파라메타는 Table III과 같다. 페니토인의 배설속도정수는 딜티아젬에 의해 약간 감소하였으나 유의성이 없었으며, 생물학적 반감기( $t_{1/2\beta}$ )는 약간 증가하였으나 유의성이 없었다. 분포용적은 유의성(p<0.05)있게 감소하였다. 즉 대조군에서는  $431.8 \pm 43.2$ 이며 딜티아젬 전처리군에서는  $403.2 \pm 41.5$  및  $342.2 \pm 38.0 \text{ ml}/\text{kg}$ 으로 감소되었다. AUC는 페니토인 대조군에서는  $46.7 \pm 5.11$ , 딜티아젬 1mg/kg 전처리군에서  $55.7 \pm 6.31 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 로 증가하였으나 유의성은 없었다. 그러나 2.5mg/kg 딜티아젬 전처리군에서는  $67.6 \pm 7.62 \mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ 으로 유의성(p<0.01)있게 증가되었다. 페니토인의 대조군의 AUC에 대한 상대적 생체이용율이 딜티아젬 2.5mg/kg 전처리군에서 144.7로 유의성(p<0.05)있게 증가하였다. 페니토인의 전신클리어란스는 딜티아젬의 전처리에서 유의성 있게 감소되었다. 즉 대조군에서 106.4, 전처리군에서 88.8 및  $74.0 \text{ ml}/\text{kg}\cdot\text{hr}$ 로 감소되었다.

Table II Renal clearance of phenytoin( $ml/min$ ) in rabbits pretreated with diltiazem

Time(hr)	Control		Diltiazem Pretreatment			
			1mg/kg		2.5mg/kg	
0 -0.5	2.43 ± 0.51		2.23 ± 0.44		2.10 ± 0.43	
0.5-1	1.92 ± 0.31		0.88 ± 0.26		0.78 ± 0.28*	
1 -2	1.52 ± 0.23		1.68 ± 0.21		1.48 ± 0.22	
2 -4	1.16 ± 0.18		1.10 ± 0.17		1.02 ± 0.16	
4 -6	1.04 ± 0.14		1.02 ± 0.17		0.92 ± 0.13*	
6 -8	0.92 ± 0.13		0.85 ± 0.11		0.81 ± 0.11*	
Mean	1.50 ± 0.18		1.42 ± 0.17		1.34 ± 0.15*	

Mean values ±S E(n=6) \* P<0.05

Table III Pharmacokinetic parameter of phenytoin( $mcg/ml$ ) in rabbits pretreated with diltiazem

Parameter	Control		Diltiazem Pretreatment			
			1mg/kg		2.5mg/kg	
$\alpha$	5.439 ± 0.645		5.799 ± 0.892		3.814 ± 0.568	
$\beta$	0.211 ± 0.056		0.201 ± 0.0423		0.180 ± 0.0451	
Vd	431.8 ± 43.2		403.2 ± 41.5		342.2 ± 38.0*	
$t_{1/2\beta}$	3.28 ± 0.56		3.44 ± 0.56		3.86 ± 0.23	
AUC	46.7 ± 5.11		55.7 ± 6.31		67.6 ± 7.62*	
Fr	100		119.3 ± 16.3		144.7 ± 10.5*	
Cl <sub>tot</sub>	106.4 ± 21.1		88.4 ± 14.2		74.0 ± 9.61*	

Mean values ± S. E(n=6) \* P<0.05

Fr : Relative bioavailability to control(%)

AUC와 신클리어란스와의 상관관계

딜티아젬과 페니토인과 병용투여시 AUC와 평균 신클리어란스와의 상관관계는  $y = -1.42x + 169$ .  $9(r=0.996)$ 로 직선적인 상관관계를 보여주었다.

고 찰

치료역이 좁은 페니토인은 다른 약물과 병용투여시 유해작용을 초래할 가능성이 높기때문에, 상호작용은 임상에서 매우 중요하다. 딜티아젬(2.5 mg/kg)을 전처리한 가토에서 페니토인의 혈중농

도와 AUC는 유의성있게 증가되었다. 이러한 결과는 안티피린<sup>43)</sup>, 테오필린<sup>44)</sup>, 디기톡신<sup>45)</sup>, 프로푸라노롤<sup>46)</sup>, 엔카인니드<sup>47)</sup>, 아세틸디곡신<sup>48)</sup>에서와 같은 결과를 보여주었다. 페니토인 전신클리어란스를 유의성있게 감소시켰는데 이는 디기톡신<sup>45)</sup>, 아세틸디곡신<sup>48)</sup>, 엔카인니드<sup>47)</sup>에서와 같은 결과를 보여주었다. 또 페니토인의 분포용적이 감소되었다는 것은 안티피린<sup>43)</sup>, 테오필린<sup>44)</sup>, 엔카인니드<sup>47)</sup>와는 다른점을 보여주었다. 딜티아젬 용량에 따라 페니토인의 약물 동태학적파라메타 값의 변화를 보여주었는데 이러한 결과는 테오필린<sup>44)</sup>, 디기톡

신<sup>45)</sup> 에세틸이콕신<sup>46)</sup>의 결과와 같았다. 이러한 결과는 페니토인의 대사억제에 기인한 것으로, 즉 딜티아젬에 의한 페니토인의 AUC 및 혈중농도의 증가는 hepatic oxidative metabolism (Cytochrom C P-450)의 억제에 의한 전신 클리어런스 및 신 클리어런스의 감소에 기인한 것이며, 또한 분포 용적의 감소에 기인된 것으로 사료된다. 딜티아젬과 페니토인과의 병용투여시는 페니토인의 치료 역이 좁고 비선형동태로 인한 부작용 또는 중독 작용 등이 초래 될 가능성이 있으므로 치료시 monitoring이 필요하다고 생각되며 앞으로 인체를 통한 딜티아젬과 페니토인과의 체내 상호작용의 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

### 결 론

딜티아젬(1mg, 2.5mg/kg)을 전처리한 가토에서 페니토인(4mg/kg, i.v)의 약물동태학적 파라메타에 미치는 결과는 다음과 같다.

- 1) 딜티아젬(2.5mg/kg)으로 전처리한 가토에서 페니토인의 혈장농도는 유의성(p<0.05)있게 증가 되었다.
- 2) 페니토인의 AUC의 증가와 더불어 생체이용율이 유의성(p<0.05)있게 증가되었다.
- 3) 이러한 사실은 딜티아젬 전처리가 페니토인의 신클리어런스와 전신크리어런스 및 분포 용적이 각각 유의성(p<0.05)있게 감소된 것에 기인된 것으로 사료된다.
- 4) 페니토인의 AUC와 전신크리어런스 사이에는 직선적인 상관관계가 성립되었다.

이상의 결과에서 딜티아젬과 페니토인과의 병용투여 될 경우에는 페니토인의 부작용 및 중독 작용등이 초래될 가능성이 있으므로 용량의 조절 및 치료농도의 모니터링이 필요하다고 사료된다.

### 문 헌

- 1) Merritt, H. H. and Plutnan, T.J. : Experimental determination of the anticonvulsant properties of phenyl derivatives. *Science*, **85**, 525(1937).
- 2) Finkelman, I. and Arief, A.J. : Untoward effects

of phenytoin sodium in epilepsy. *JAMA*, **118**, 1209(1942).

- 3) Conn, R. D. : Diphenylhydantoin sodium in cardiac arrhythmias. *New. Eng. Med.*, **272**, 277 (1965).
- 4) Bernstein, H. and Lang, T. W. : Sodium diphenylhydantoin in the treatment of recurrent cardiac arrhythmias. *JAMA*, **191**, 695(1965).
- 5) Eadie, M. J., Bochner, F. and Hooper, W. D. : The elimination of phenytoin in man. *Clin. Experi. Pharm. Physio.*, **3**, 217(1976).
- 6) Eadie, M. J. and Tyer, J. H. : Plasma drug level monitoring in pregnancy. *Clin. pharmacokinetic.*, **2**, 427(1977).
- 7) Meinardi, H. and Kleijn, E. : Absorption and distribution of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, **16**, 353(1975).
- 8) Richens, A : Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin. phanmacokinetic.*, **4**, 153(1979)
- 9) Chang T., Glazko AJ : Diphenylhydantoin : Biotransformation : Antiepileptic Drugs, New York, Raven press, pp.209(1982).
- 10) Bochner, F. and Sutherland, JM. : The renal handling of diphenylhydantoin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**, 791(1973).
- 11) Bochner, F. Hooper WD. and Eadie MJ. : The effect of dosage increasements on blood phenytoin concentratrations. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **35**, 873(1972).
- 12) Richens A. and Dunlop, A. : Serum phenytoin levels in management of epilepsy. *Lancet*, **2**, 247 (1975).
- 13) Tozer, TN. and Winter, ME. : Applied pharmacokinetics of phenytoin. Principles of Therapeutic Drug Monitoring, pp.275(1980).
- 14) Arnold, K. : The rate of decline of diphenylhydantoin in human plasma. *Clin. pharmacol. Ther.*, **11**, 121(1970).
- 15) Bruni J. and Albright, PS : The clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin. Neurophanmacol.*, **7**, 1(1984).

- 16) Yokochi, k., Yokochi, A. and Ishizaki, T. : Phenytoin-allopurinol interaction : Michaelis-menten parameters of phenytoin with and without allopurinol in a child with Lesche-Nyhan syndrome. *Ther. Drug. Monit.*, **4**, 353(1982).
- 17) Miller, RR., Porter, J. and Greendlatt, DJ : Clinical importance of the interaction of phenytoin and isoniazid. A Report from the Boston colodorative Drug Survaillance Program. *Chest*, **75**, 356(1979).
- 18) Taylor, JW., Alexander, B. and Lyon, LW. : Mathenatimal analysis of a phenytoin- disulfiram interaction. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **38**, 93 (1981).
- 19) Cosh, DGT., Rowett, DS.and Mccarthy, PJ. : Case report phenytoin therapy complicated by concument chloramphenicol and enteral nutrition. *Aust. J. Hosp. Pharm.*, **17**, 51(1987)
- 20) Haidukewych, D. and Rodin, EA. : Effect of phenothiazines on serum antiepileptic drug concentrations in psychiatric patients with seizure disorder. *Ther. Drug Monit.*, **7**, 401(1979).
- 21) Neuvoren, PJ., Lehtovaara, R. and Elomaa, E. : Antipyretic analgesics in patients on antiepileptic drug therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **15**, 263(1979).
- 22) Neyvoren, PJ., Lehtovaara, R., Bardy, A. and Elona, E. : Antipyretic analgesics in patients on antiepileptic drug therapy. *Eur. J. Clin. pharmacol.***15**, 501(1981).
- 23) Gillman, M., Sandyk, R. and kaste, M. : Cimetidine interaction with phenytoin. *Brit. Med. J.* **283**, 501(1985).
- 24) Perucca, E. and Richens, A. : Interaction between phenytoin and imipramine. *Br. J. Clin. pharma.*, **4**, 485(1977).
- 25) Taylor, JW. and Lyon, LW. : Oral anticoagulant-phenytoin interactions. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **14**, 669(1980).
- 26) Mitchell, AS. and JT. : Fluconazole and phenytoin : a predictable interaction. *Br. Med. J.* **298**, 135(1989)
- 27) Ghofrani, M. : Possible phenytoin-methylphenidate interaction. *Dev. Med. Child Neuol.*, **30**, 267(1988).
- 28) Solomon, HM. and Schrogie, JJ. : The effect of phenyramidol on the metabolism of diphenylhydantoin. *Clin. pharmacol. Ther.*, **8**, 554(1967).
- 29) Richens, A. and Hoyghton, GW. : Phenytoin intoxication caused by sultiamin. *Lancet*, **11**, 1442(1973).
- 30) Jensen, JC. and Gugler, R. : Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism. *Clin. pharmacol. Ther.*, **37**, 407(1985).
- 31) Morselli, PL., Rizzo, M. and Garattini, s. : Interaction between phenobarbital and diphenylhydantoin in animals and in epileptic patients. *Ann. NY. Acad. Sci.*, **179**, 88(1971).
- 32) Browne TR. and Szabo, GK. : Carbamazepine increaced serum level of phenytoin. *Neurology*, **38**, 1146(1989).
- 33) Savedra, IN., Aguilera, LI., Faure, E. and Galdans, DG. : Case report of phenytoin and clonazepam interaction. *Ther. Drug Monit.*, **7**, 481 (1985).
- 34) Perucca, E., Hebdige, S., Frio, GM., GAttI, G., Lecchini, S. and Crema, A. : Inter- action between phenytoin and valproic acid : plasma protein binding and metabolic effects. *Clin. pharmacol. Ther.*, **28**, 779(1980).
- 35) Sandor, p., sellers, EM., Dunbrell, M. and khouw, V. : Effect of short and long term alcohol use phenytoin kinetics in chronic alcoholics. *Clin. Pharmacol. Ther.*,**30**, 390(1981).
- 36) Abajo, FJ. : Phenytoin interaction with rifampin. *Br. Med. J.* **297**, 1048(1988).
- 37) Carter, BL., Garnett, WR., pellock, JM., Wtratton, MA. and Howell, JR. : Effect of antacids on phenytoin bioavailibility. *Ther. Drug Monit.*, **3**, 333(1981).
- 38) Pentilla, o., Neuvonen, PJ., Aho, K. and Se-

- htovaara, R. : Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs. *Br. Med. J.* 2, 470 (1974).
- 39) Kenned, MC. and Wade, DN. : The effect of food on the absorption of phenytoin. *Aust. J. Med.* 12, 258(1982).
- 40) James, W.P. : Effects of aspirin on salivary and serum phenytoin kinetics in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27, 171(1980).
- 41) Andreassen, PB. and Froland, A. : Inhibition by phenylbutazone : the role of genetic factors. *Acta. Med. Scand.*, 193, 561(1973).
- 42) Anne Monks and Alan Richens : Effect of single doses of sodium valproate on serum phenytoin levels and protein binding in epileptic patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27, 89(1980).
- 43) Carrum, G., Eagam, JM. and Abemethy, DR. : Diltiazem treatment impairs hepatic drug oxidatin of antipyrine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 40, 140(1986).
- 44) Susan, M.S., John, A.P. and Timothy, H.S. : Effect of calcium channel blockers on theophylline disposition. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 44, 29 (1988).
- 45) kuhlmann, J. : Effects of verapamil, diltiazem, and nifedipine on plasma levels and renal excretion of digitoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 38, 667 (1985).
- 46) Kazierad, DJ., Richard LL. and Michael B. : The effect of diltiazem on the disposition of encainide and its active metabolites. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46, 668(1989)
- 47) Kuhlmann, J. : Effects of nifedipine and diltiazem on plasma levels and renal excretion of beta-acetyldigoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37, 150(1985).
- 48) Carruthers, G., David, JF. and David, GB. : Synergistic adverse hemodynamic interaction between oral verapamil and propranolol. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 46, 469(1989).
- 49) Kabra, PM., Stafford, BE. and Marton, LJ. : Simultaneous measurement of phenobarbital, phenytoin, primidone, ethosuximide, and carbamazepine in serum by High-pressure Liquid Chromatography. *Clin. Chem.*, 23, 1284(1977).