

베라파밀과 페니토인과의 약물상호작용

최준식[†] · 이일권

조선대학교 약학대학

(1994년 10월 20일 접수)

Drug Interaction between Phenytoin and Verapamil in Rabbits

Jun Shik Choi[†] and Il kyun Lee

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

(Received October 20, 1994)

Pharmacokinetic drug interaction between phenytoin and verapamil was investigated following i.v. administration of two drugs concomitantly to rabbits. Verapamil was coadministered with phenytoin (5 mg/kg) to rabbits at the doses of 0.5, 1 and 2 mg/kg, respectively. 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 1 mg and 2 mg/kg of verapamil, respectively. From the results of this experiment, it is desirable that dosage regimen of phenytoin should be adjusted and that therapeutic drug monitoring should be performed for reduction of side or toxic effect when phenytoin should be administered with verapamil in clinical practice.

Keywords—Drug interaction, Phenytoin, Verapamil, Coadministration, Pharmacokinetic parameters, Dosage regimen.

페니토인은 대발작 및 정신운동성발작 치료제로 빈용되고 있으며^{1,2)} 심부정맥에도 사용되고 있는 약물이나^{3,4)} 치료역이 좁고 상용량에서도 용량의존성이 있으며 또한 개체간의 차이와 부작용이 많으므로 안전하고 효율적인 치료를 위해서 약물 혈중농도 모니터링이 필요한 약물이다.^{5,6)} 그리고 페니토인은 위장관에서 거의 완전하게 흡수되고⁷⁾ 분포용적은 0.7 L/kg 전후이고 혈청단백과의 결합율은 평균 90%를 나타내고 있으며⁸⁾ 주로 간효소계에 의해서 산화된 후 글루쿠론산 포합체를 형성하여 소실되며 주요대사체인 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin으로 70~80%, 미변화체로는 5% 정도가 뇨로 배설 되어진다.^{9,10)} 전신 클리어런스는 간 클리어런스가 중요한 역할을 하며 간효소활성 변화와 혈장 유리농도에 의해 영향을 받으며 또한 투여용량의

증가로 인해 간 클리어런스가 감소되어 지는데 이것은 대사효소계의 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 보고되어있다.^{13,14)} 페니토인과 상호작용을 하는 약물들은 임상적으로 매우 중요한 의미를 가진다. 그 이유로는 페니토인의 안전역이 좁고 상용량에서도 대사 포화현상이 일어나며 또한 개체차와 부작용이 심하기 때문이다. 즉, 병용되는 다른 약물에 의해 페니토인 혈장농도의 변화 및 유리약물의 농도 변화가 일어날 수 있으며, 또한 페니토인이 약물에 미치는 상호작용등이 고려되어야 한다. 임상적으로 중요한 상호작용중 페니토인의 혈청농도를 증가시킨 약물로는 allopurinol,¹⁵⁾ isoniazid,¹⁷⁾ disulfiram,¹⁸⁾ chloramphenicol,¹⁹⁾ chlo-

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

rpromazine,²⁰⁾ phenylbutazone,²¹⁾ sulfonamide,²²⁾ cimetidine,²³⁾ imipramine,²⁴⁾ dicumarol,²⁵⁾ fluconazole,²⁶⁾ methylphenydate,²⁷⁾ phenylramidol,²⁸⁾ sulthiame,²⁹⁾ metronidazole³⁰⁾등이며, 페니토인의 혈청 농도를 감소시킨 약물로는 phenobarbital,³¹⁾ carbamazepine,³¹⁾ clonazepam,³³⁾ alproic acid,³⁴⁾ alcohol,³⁵⁾ rifampicin,³⁶⁾ doxycycline,³⁸⁾ food³⁹⁾등이 있다. 또한 혈청단백으로부터 페니토인의 유리농도를 증가시킨 약물로는 aspirin,⁴⁰⁾ phenylbutazone,⁴¹⁾ valproic acid,⁴²⁾ diltiazem⁴³⁻⁴⁸⁾등의 보고가 있다.

베라파밀은 갈습채널 차단제로써 고혈압, 부정맥, 협심증등의 치료제로 빈용되는 약물이며 간 산화계 효소의 억제에 의한 타 약물의 대사와 클리어런스를 감소시킨다는 보고가 있다.⁴⁸⁻⁵¹⁾ 임상에서 페니토인은 장기간 복용해야 하므로 다른 약물과 병용투여될 가능성이 많으며 치료도중 2차적 합병증으로 다른 약물과 병용투여가 불가피할 경우도 있다. 이런 점들을 고려할때 베라파밀과 페니토인이 병용투여되는 경우 페니토인의 좁은 안전역 때문에, 베라파밀에 의해 바람직하지 못한 약물상호작용이 초래 될 수도 있다. 그러나 베라파밀과 페니토인의 약물상호작용에 대한 보고는 거의 없는 실정이다. 따라서 저자들은 베라파밀과 페니토인을 동시 병용투여한 가토군에서 페니토인의 혈청농도, 뇨중배설, 분포용적, 반감기, 전신 클리어런스등의 약물동태에 미치는 베라파밀의 영향에 대하여 연구 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기

페니토인, 베라파밀과 헥소바르비탈은 Sigma Chemical사 제품을 사용하였고 이소프로판올 (Katayama Chemical Co.), 클로로포름 (Baker Co.), 염산 (Kanto Chemical Co.), 증류수는 HPLC용을 사용하였다. 기기로는 HPLC (Waters Associates 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 토끼에 물은 자유로 공급하면서 24시간 절식시킨 후, 25% 우레탄 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시킨 후, 고정대에 고정시킨

다음, 우측 대퇴동맥과 양측 요관에 폴리에틸렌관 (22 gauge)을 삽입하여, 혈액과 뇨를 채취하였으며, 채취한 혈액량 만큼의 생리식염수를 등속주입 펌프를 통하여 보충해 주었다.

약물투여 및 샘플채취

토끼 6마리를 1군으로하여, 베라파밀 0.5, 1, 2 mg/kg (iv)과 페니토인 5 mg/kg (iv)을 동시에 병용투여하였다. 페니토인 및 베라파밀을 약 20초 간에 걸쳐 서서히 귀정맥으로 투여한 후 1, 5, 10, 15, 30분, 1, 2, 4 및 8시간에 채혈하고, 원심분리하여 혈청 1 ml를 취하였으며, 요는 0.5, 1, 2, 4, 6 및 8시간에 채취하여 그중 0.5 ml씩을 취한 후 분석시까지 냉동고에 보관하였다.

페니토인 분석

Kabra 등⁵²⁾의 방법을 수정하여, 혈청 1.0 ml, 뇨 0.5 ml에 내부 표준물질로 헥소바르비탈 (100 µg/ml) 100 µ와 0.1 N 염산 0.1 ml를 넣어 혼합한 후, 클로로포름 : 이소프로판올 (95 : 5) 5 ml를 가하고 10분간 추출한 다음, 1시간 방치한 후 3000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 수층을 제거한 후 유기 용매층 2.5 ml 취하여 70℃의 수욕상에서 증발시킨 다음, 70% 메탄올 1.0 ml를 넣어 용해시켜 0.5 µm 멤브레인필터로 여과한 후 10 µ를 HPLC에 주입하였다.

분석 조건은 다음과 같다. 칼럼으로는 µ-Bondapak C₁₈ (4.6×250 mm, Waters Associates Co.)을 사용하였고, 이동상으로는 메탄올, 아세트니트릴과 인산염 완충액 (pH 4.0)의 21 : 14 : 65 (v/v%) 혼합액을 사용하였으며, 유속은 2.0 ml/min로 하여 U.V. 195 nm에서 정량하였다. 페니토인과 내부표준물질의 분리가 양호하였다.

약물동태학적 파라메타 계산

약물동태학적 파라메타는 non-linear regression method인 MULTI program으로 분석하였다. 페니토인의 혈청농도 추이는 2-compartment model에 잘 fitting 되었으며, 여기서 구한 값을 이용하여 다음식으로 약물동태학적 파라메타를 구하였다.

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

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

$$CL_c = \text{Dose}/\text{AUC} \dots \dots \dots (3)$$

$$CL_c = C_u \cdot V/Cp_{\text{mia}} \dots \dots \dots (4)$$

α ; distribution rate constant, β ; elimination rate

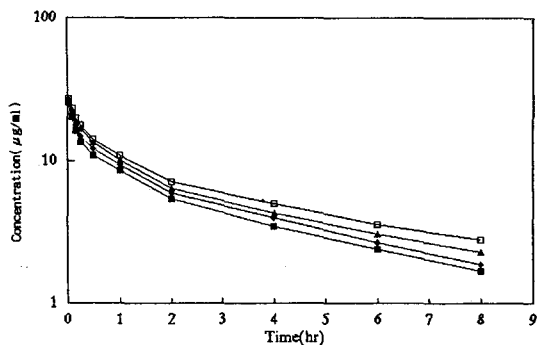


Figure 1—Serum concentration-time curves of phenytoin combined with verapamil in rabbits.
key : ■, control; ◆, verapamil 0.5 mg/kg; ▲, verapamil 1 mg/kg; □, verapamil 2 mg/kg

constant, $t_{1/2\beta}$; elimination half-life, CL_T ; total body clearance, CL_T ; renal clearance, AUC ; area under the plasma level-time curve, C_u ; phenytoin concentration in urine, V ; collected urine volume.

신클리어런스는 각 구간에서의 뇨중배설량 ($C_u \cdot V$)을 그 구간의 중간 시간에서의 혈청농도 ($C_{p_{mid}}$)로 나누어 구하였다.

통계처리

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

실험 결과

페니토인의 혈청농도

대조군 및 베라파밀 0.5, 1, 2 mg/kg용량과 페니토인 5 mg/kg용량을 동시에 정맥투여한 경우의 페니토인의 혈청농도곡선을 Fig. 1에 나타내었다.

혈청농도 추이는 2-compartment model을 나타내고 있으며, 베라파밀 0.5 mg/kg과 병용투여한 군에서는 페니토인의 혈청농도가 증가하였으나 유의성은 없었으며 베라파밀 1 mg 및 2 mg/kg과 병용투여 군에서는 혈청농도가 유의성 ($p < 0.05$)있게 증가하였다.

페니토인의 뇨중배설

페니토인의 신 클리어런스 (CL_r)를 Table I에 나타내었다. 8시간까지의 페니토인의 신 클리어런스 (CL_r)는 베라파밀 용량의 증가에 따라 감소되었다.

Table I—Renal Clearance of Phenytoin (ml/min) Combined with Verapamil in Rabbits

Time (hr)	Control	Verapamil coadministration		
		0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg
0-0.5	3.02 ± 0.41*	2.86 ± 0.40	2.41 ± 0.38	2.34 ± 0.36
0.5-1	2.04 ± 0.30	1.92 ± 0.31	1.86 ± 0.30	1.80 ± 0.28
1-2	1.72 ± 0.21	1.56 ± 0.20	1.50 ± 0.20*	1.44 ± 0.19
2-4	1.24 ± 0.15	1.18 ± 0.14	1.10 ± 0.14	1.00 ± 0.14*
4-6	1.15 ± 0.13	1.10 ± 0.11	1.04 ± 0.12	0.94 ± 0.12*
6-8	0.94 ± 0.12	0.92 ± 0.11	0.85 ± 0.11*	0.81 ± 0.10*
mean	1.68 ± 0.22	1.59 ± 0.21	1.46 ± 0.21*	1.39 ± 0.18*

*; mean ± S.E. (n=6),

*; $p < 0.05$, $CL_r = C_u \cdot V / C_{p_{mid}}$

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

Parameters	Control	Verapamil coadministration		
		0.5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg
α (hr^{-1})	*5.31 ± 0.86	5.43 ± 0.68	4.25 ± 0.59	3.41 ± 0.54
β (hr^{-1})	0.21 ± 0.027	5.43 ± 0.68	0.19 ± 0.024	0.18 ± 0.022
K_{12} (hr^{-1})	3.18 ± 0.42	3.25 ± 0.41	2.43 ± 0.31	1.82 ± 0.25
K_{21} (hr^{-1})	1.64 ± 0.24	1.72 ± 0.22	1.47 ± 0.21	1.31 ± 0.21
K_{10} (hr^{-1})	0.69 ± 0.082	0.68 ± 0.082	0.54 ± 0.078*	0.47 ± 0.061*
V_{dss} (ml/kg)	390.6 ± 42.1	370.4 ± 40.2	343.8 ± 38.0*	309.6 ± 36.2*
$t_{1/2\beta}$ (hr)	3.23 ± 0.38	3.24 ± 0.37	3.69 ± 0.38*	3.86 ± 0.44
AUC ($\mu g \cdot hr / ml$)	43.4 ± 5.0	46.2 ± 5.6	56.9 ± 6.6*	65.9 ± 7.3*
CL_T (ml/kg/hr)	89.5 ± 16.1	84.3 ± 12.2	68.4 ± 8.6*	59.5 ± 8.2**
R.B. (%)	100	106.2 ± 12.1	130.9 ± 14.1*	150.6 ± 16.2*

*; mean value ± S.E.(n=6), *, **, significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively, α ; distribution rate constant, β ; elimination rate constant, V_{dss} ; volume of distribution at steady state, K_{12} , K_{21} ; transfer 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.

베라파밀 0.5 mg/kg과 병용시의 페니토인의 신 클리어런스는 감소되었으나 유의성은 없었으며 베라파밀 1 및 2 mg/kg과 병용시에는 페니토인의 신 클리어런스가 유의성있게 감소하였다. 즉, 대조군의 평균값은 1.68 ± 0.22 ml/min이며 베라파밀 0.5, 1 및 2 mg/kg 병용시에는 1.59 ± 0.21 , 1.46 ± 0.21 및 1.39 ± 0.18 ml/min 이었다.

페니토인의 약물동태학적 파라메타

베라파밀과 페니토인의 병용투여시 페니토인의 약물동태학적 파라메타를 Table II에 나타내었다. 페니토인의 소실속도정수 (K_{10})는 베라파밀의 투여량의 증가에 의해 유의성있게 ($p < 0.05$) 감소되었으며, 소실 반감기 ($t_{1/2\beta}$)는 증가하였으나 유의성은 없었다. 분포용적은 베라파밀 1 및 2 mg/kg 용량을 병용투여한 군에서 유의성 ($p < 0.05$) 있게 감소하였다. 즉, 단독 투여시는 390.6 ± 42.1 ml/kg이었고, 베라파밀의 병용투여 용량 즉, 0.5, 1 및 2 mg/kg에 따라 370.4 ± 40.2 , 343.8 ± 38.0 , 309.6 ± 36.2 ml/kg로 단독 투여군에 비해 감소되었다.

AUC는 페니토인 단독 투여군에서 43.4 ± 5.1 μ g·hr/ml, 베라파밀 0.5 mg/kg 병용 투여군에서 46.2 ± 5.6 μ g·hr/ml로 증가하였으나 유의성은 없었다. 그러나 베라파밀을 1 및 2 mg/kg 병용투여 군에서는 각각 56.9 ± 6.6 및 65.9 ± 7.3 μ g·hr/ml로 유의성 ($p < 0.05$) 있게 증가하였다. 페니토인 단독 투여시의 AUC에 대한 상대적 생체이용률이 베라파밀 1 및 2 mg/kg 병용 투여군에서 각각 130.9 ± 14.1 및 $150.6 \pm 16.2\%$ 로 유의성 ($p < 0.05$) 있게 증가하였다.

페니토인의 전신 클리어런스는 베라파밀 1 및 2 mg/kg 용량을 병용 투여한 군에서 유의성 있게 감소되었다. ($p < 0.05$ 및 $p < 0.01$)

즉, 단독 투여시 89.5 ± 16.1 ml/kg/hr이었고, 베라파밀의 투여용량에 따라 각각 84.3 ± 12.2 , 68.4 ± 8.6 및 59.5 ± 8.2 ml/kg/hr로 감소되었다.

고 찰

페니토인은 치료역이 좁아서 다른 약물과의 병용 투여시 부작용을 초래할 가능성이 높기 때문에, 다른 약물과의 상호작용은 임상에서 매우 중요하다. 칼슘채널 차단제인 베라파밀과 페니토인을 동시 병용 투여한 군에서는 페니토인의 혈청농도와 AUC를 유의성있게 증가시켰다.

이러한 결과는 베라파밀이 디기톡신,⁴⁸⁾ 프라프라노롤,⁴⁹⁾ 인도시아닌그린,⁵⁰⁾ 메토프롤롤⁵¹⁾에 미친 영향에서 같은 결과를 보여주었으며 칼슘채널 차단제인 딜티아젠펴이 안티피린,⁴³⁾ 테오필린,⁴⁴⁾ 엔카인니드,⁴⁵⁾ 아세틸디곡신,⁴⁶⁾ 페니토인,⁴⁷⁾ 디기톡신,⁴⁸⁾ 프라프라노롤⁴⁹⁾ 등에 미치는 결과와도 같았음을 보여주었

다. 또한 베라파밀은 페니토인의 전신 클리어런스를 유의성있게 감소시켰는데 이는 디기톡신⁴⁸⁾과 프로프라놀롤,⁴⁹⁾ 메토프롤롤⁵¹⁾에서와 같은 결과를 보여 주었다. 딜티아젠펴이 디기톡신,⁴⁸⁾ 아세틸디곡신,⁴⁶⁾ 엔카인니드,⁴⁵⁾ 페니토인등에 미친 영향에서와 같은 결과를 보여주었다.

그리고 베라파밀에 의해 페니토인의 분포용적이 감소한 것은 안티피린,⁴³⁾ 테오필린,⁴⁴⁾ 엔카인니드⁴⁵⁾에서와는 다른 결과를 보여주었다. 그러나 딜티아젠펴이 페니토인의 분포용적을 감소시킨 결과와는 동일하였다. 베라파밀 용량에 따라 페니토인의 약물동태학적 파라메타 값의 변화를 보여주었는데 이러한 결과는 프로프라놀롤,⁴⁹⁾ 디기톡신,⁴⁸⁾ 인도시아닌그린,⁵⁰⁾ 메토프롤롤⁵¹⁾의 결과와 같았다. 그리고 딜티아젠펴이 안티피린,⁴³⁾ 테오필린,⁴⁴⁾ 아세틸디곡신,⁴⁶⁾ 프라프라노롤,⁴⁹⁾ 페니토인에 미친 결과와도 같았다.

베라파밀에 의한 페니토인의 AUC 및 혈청농도의 증가는 분포용적 및 소실속도의 감소에 따른 전신 클리어런스의 감소에 기인된 것으로 사료된다. 이러한 결과는 딜티아젠펴이 페니토인의 약물동태 파라메타에 미친 결과와도 동일함을 보여 주었다.

이러한 영향은 안티피린,⁴³⁾ 테오필린,⁴⁴⁾ 프로프라노롤,⁴⁹⁾ 메토프롤롤⁵¹⁾에서와 같이 페니토인에서도 산화적 대사효소인 사이토크롬 P-450 효소의 억제에 기인된 것으로 사료되어진다. 그리고 베라파밀의 용량 증가에 따른 페니토인의 혈청농도가 증가되었는데 이는 메토프롤롤⁵¹⁾에서와 같이 상경적 대사억제임을 예측할 수가 있었다.

결과적으로 베라파밀과 페니토인과의 병용투여시는 페니토인의 치료역이 좁고 비선형동태로 인한 부작용 또는 중독작용 등이 초래 될 가능성이 있으므로 약물혈청농도 모니터링이 필요하다고 생각되며, 앞으로 인체를 통한 베라파밀과 페니토인과의 체내 약물상호작용의 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

결 론

페니토인 (5 mg/kg)을 칼슘채널 차단제인 베라파밀 (0.5 mg, 1 mg 및 2 mg/kg)과 병용투여한 가토에서 두 약물의 상호작용을 약물동태학적 측면에서 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 베라파밀과 병용 투여시 페니토인의 혈청농도는 유의성있게 증가 되었으며 ($p < 0.05$), 베라파밀 농도 증가에 따라 페니토인의 용량의존성을 보여 주었다.

2) 페니토인의 혈청농도 곡선하면적 (AUC)이 증가됨으로부터 생체이용률이 유의성있게 증가됨을 알 수 있었다 ($p < 0.05$).

3) 페니토인의 전신 클리어런스, 분포용적과 소실속도가 각각 유의성있게 감소되었다 ($p < 0.05$).

이상의 결과에서 베라파밀과 페니토인이 병용 투여될 경우에는 페니토인의 부작용 및 중독작용등이 초래될 가능성이 있으므로 혈청농도의 모니터링에 따른 페니토인의 용량조절이 필요하다고 사료된다.

감사의 말씀

본 논문은 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었습니다.

문헌

- 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. J. 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. Exp. Pharm. Physio.*, **3**, 217-222 (1976).
- 6) M.J. Eadie and J.H. Tyer, Plasma drug level monitoring in pregnancy, *Clin. Pharmacokin.*, **2**, 427-432 (1977).
- 7) H. Meinardi and E. Kleijn, Absorption and distribution of antiepileptic drugs, *Epilepsia*,
- 8) A. Richens, Clinical pharmacokinetics of phenytoin, *Clin. pharmacokin.*, **4**, 153-159 (1979).
- 9) T. Chang and A.J. Glazko, Diphenylhydantoin:biotransformation, in penry JK CE(eds): *Antiepileptic Drugs*, New York, Raven press, 209-223 (1982).
- 10) F. Bochner and J.M. Sutherland, The renal handling of diphenylhydantoin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**, 785-791 (1973).
- 11) F. Bochner, W.D. Hooper and M.J. Eadie, The effect of dosage increasements on blood phenytoin concentrations, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, **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 M.E. Winter, Applied pharmacokinetics of phenytoin, *Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, p275 (1980).
- 14) K. Arnold, The rate of decline of diphenylhydantoin in human plasma, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **11**, 121-127 (1970).
- 15) J. Bruni and P.S. 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. Müller, J. Porter and D.J. Greendlatt, Clinical importance of interaction of phenytoin and isoniazid, A Report from the Boston collaborative Drug Surveillance Program, *Chest*, **75**, 356-360 (1979).
- 18) J.W. Taylor, B. Alexander and L.W. Lyon, Mathematical analysis of phenytoin-disulfiram interaction, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **38**, 93-99 (1981).
- 19) D.T. Cosh, D.S. Rowett and J.P. McCarthy, Case report phenytoin therapy complicated by concurent 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. Neuvoren, R. Lehtovara and E. Eloma, 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, *Br. Med. J.*, **283**, 501-507 (1985).
 - 24) E. Perucca and A. Richens, Interaction between phenytoin and imipramine, *Br. J. Clin. Pharma.*, **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 phenylhydantoin on the metabolism of diphenylhydantoin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **8**, 554-561 (1967).
 - 29) A. Richens and G.W. Hoygton, 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. Wtratton 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) 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).
 - 46) J. Kuhlmann, Effects of nifedipine and diltiazem

- zem on plasma levels and renal excretion of beta-acetyldigoxin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 150-159 (1985).
- 47) J.S. Choi and I.H. Chang, Drug interaction between phenytoin and diltiazem in rabbit, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 27-32 (1993).
- 48) J. Kuhlmann, Effects of verapamil, diltiazem, and nifedipine on plasma levels and renal excretion of digitoxin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **38**, 667 (1985)
- 49) G. Carruthers, J. David and D.G. Bailey, Synergistic adverse hemodynamic interaction between oral verapamil and propranolol, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**, 469-476 (1989).
- 50) C.S. Lay, Y.T. Tsai, C.W. Kong and T.C. Chang, The influence of verapamil and nifedipine on hepatic indocyanine green clearance in patients with HBsAg-positive cirrhosis and ascites, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**, 453 (1988).
- 51) A.C. Keech, R.W. Harper and P.M. Harrison, Pharmacokinetic interaction between metoprolol and verapamil for angina pectoris, *Am. J. Cardiol.*, **58**, 551-552 (1986).
- 52) 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).