

발프로산나트륨과 페니토인과의 약물상호작용

최준식[†] · 유재신 · 박용채 · 이진환

조선대학교 약학대학

(1996년 5월 18일 접수)

Drug Interaction between Sodium Valproate and Phenytoin in Rabbits

Jun-Shik Choi[†], Jae-Sin You, Yong-Chae Park and Jin-Hwan Lee

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

(Received May 18, 1996)

This study was attempted to investigate the pharmacokinetic interaction between sodium valproate (4, 8, 16 mg/kg, i.v.) and phenytoin (4 mg/kg, i.v.) in rabbits. The plasma concentration and area under the curve (AUC) of phenytoin were increased significantly ($p < 0.05$, $p < 0.01$) when coadministered with sodium valproate (4, 8, 16 mg/kg) in rabbits. The volume of distribution and total body clearance of phenytoin were decreased significantly ($p < 0.05$, $p < 0.01$) when coadministered with sodium valproate (8, 16 mg/kg) in rabbit. From the results of this experiment, it is desirable that dosage regimen of phenytoin should be adjusted and therapeutic drug monitoring should be performed for reduction of side or toxic effect when phenytoin will be coadministered with sodium valproate in clinical use.

Keywords—Pharmacokinetics, Phenytoin, Sodium valproate, Interaction, Dosage regimen.

대발작 및 정신운동성 발작 치료제인 페니토인은 신경 정신과에서 빈용되고 있으며^{1,2)} 부정맥 치료에도 사용되고 있는 약물로^{3,4)} 치료역이 좁고, 개체간의 차이와 부작용이 많으므로 안전하고 효율적인 치료를 위해서 약물치료 모니터링이 필요하다.^{5,6)} 페니토인은 위장관에서 거의 흡수되며⁷⁾ 분포용적은 0.7 l/kg 전후이며 혈청단백과의 결합율은 평균 90%이며⁸⁾ 간효소계에 의해서 대사를 받아 주대사체인 5-(p-hydroxylphenyl) 5-phenylhydantoin과 미변화체로 요로 배설되어진다.^{9,10)} 전신 클리어란스는 간클리어란스가 중요한 역할을 하며 간효소 활성 변화와 혈중유리농도에 의해 영향을 받으며 또한 투여용량의 증가로 인해서 감소되어 지는데 이것은 대사효소계의 포화 때문이다.^{11,12)} 페니토인과 상호작용을 하는 약물들은 임상적으로 매우 중요한 의미를 가진다. 그 이유로는 페니토인이 안전역이 좁고 포화성동태이며 개체 차와 부작용등 때문이다. 병용되어지는 다른 약물에 의해서 페니토인의 혈장농도를 증가시킨 경우¹³⁻²¹⁾와 감소시킨 경우²²⁻

²⁹⁾가 있으며, 페니토인의 혈장유리농도를 증가시킨 경우^{30,31)}등의 상호작용이 고려되어야 한다.

발프로산나트륨은 중추신경계에서 GABA를 증가시켜 효과를 나타내며 대발작이나 소발작에 단독투여보다는 다른 항경련제와 병용투여되는 경우가 있다. 일반적으로 페니토인으로 치료시, 발작의 조절이 잘 안될 경우 발프로산나트륨과의 병용치료가 불가피 할 때가 있다. 발프로산나트륨과 페니토인과 병용투여시 발프로산나트륨에 의해서 페니토인의 혈장농도가 증가된다는 보고와^{32,33)} 발프로산나트륨이 페니토인의 유리형을 증가시킨다는 보고,³⁴⁻³⁹⁾ 또한 발프로산나트륨이 페니토인의 대사를 억제시킨다는 보고 등^{41,42)}이 있다. 페니토인은 안전역이 좁기 때문에 병용에 의해서 부작용 및 중독작용과 같은 유해한 상호작용을 초래할 수 있다. 저자 등은 이 두약물의 병용시에 나타나는 상반된 상호작용을 약물동태학적 측면에서 연구 검토하여 임상에서 안전하고 효율적인 투여계획을 위한 기초자료를 제시하고자 하였다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

실험 방법

시료, 시약 및 기기

페니토인과 발프로산나트륨은 Sigma사 제품을 사용하였다. 시약은 염산, 클로르포름, 이소프로판올, 헥소바비탈, 인산 및 증류수 등은 HPLC용을 사용하였다. 기기로는 HPLC system (Waters Co.), 등속주입 펌프 (Sage Co.) 등을 사용하였다.

실험동물

일정한 조건하에서 사육한 체중 2.0 kg 전후의 New Zealand White계 웅성토끼에게 물은 자유로 공급하면서 24 시간 절식시킨 후, 25% 우레탄을 4 ml/kg 피하주사하여 마취시켜 고정대에 고정하여 우측 대퇴동맥과 양측 요관에 폴리에틸렌관 (22 gage)을 삽입하여 혈액과 요를 채취하였으며, 채취한 혈액량만큼의 생리식염수를 등속주입펌프를 통하여 보충해 주었다.

약물투여

토끼 6마리를 1군으로 발프로산나트륨 4, 8, 16 ml/kg과 페니토인 4 ml/kg을 동시에 귀정맥으로 서서히 투여하였다. 정맥투여 한 후 1, 5, 10, 15, 30 분, 1, 2, 4, 8 시간에 채혈하여 원심분리후 혈장 1 ml를 취하였으며, 요는 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 시간에 집뇨하여 0.5 ml 씩을 취하여 분석시까지 냉동 보관하였다.

페니토인 분석

Kabra등⁴³⁾의 방법을 수정하여, 혈장 1.0 ml와 요 0.5 ml에 내부표준물질로 헥소바비탈 (100 µg/ml) 100 µg와 0.1 N 염산 0.1 ml를 넣어 혼합한 후, 클로르포름 : 이소프로판올 (95 : 5) 5 ml를 가하고 추출한 다음, 1 시간 방치하고 3000 rpm에서 5 분간 원심분리하였다. 수층을 제거한 후 유기용매층 2.5 ml 취하여 70°C 수욕상에서 증발시킨 다음, 70% 메탄올 1.0 ml를 넣어 용해시켜 0.5 µm 멤브레인 필터로 여과하여 20 µl를 HPLC에 주입하였다.

분석조건은 다음과 같다. 칼럼은 µ-Bondapak C 18을 사용하였고 이동상은 메타놀:아세트니트릴:인산염완충액 (pH 4.0) 21:14:65 (v/v/v) 혼합액을 사용하였으며, 유속은 2.0 ml/min으로 195 nm에서 분석하였다. 페니토인과 내부표준물질의 크로마토그램은 분리가 양호하였다.

약물동태학적 파라메타

파라메타 분석은 비선형회귀분석인 MULTI 프로그램으로 해석하였다. 페니토인의 혈중농도 추이를 2-컴파트먼트 모델을 적용하여 fitting하여 구했다. 신킨리

어란스는 각 구간에서 요중 배설량 (Cu V)을 그 구간의 중간 시간에서의 혈장농도 (Cp)로 나누어 구하였다.

통계처리

각 군의 페니토인의 파라메타의 유의성 검정은 un-paired Student's t-test로 적용하여 컴퓨터로 처리하였다.

결과 및 고찰

페니토인의 혈장농도

대조군 및 발프로산나트륨 4, 8, 16 mg/kg과 페니토인 4 mg/kg을 동시에 정맥투여한 경우의 페니토인 혈장농도곡선은 Figure 1과 같았다. 혈장농도 추이는 2-컴파트먼트 모델을 나타내고 있으며, 발프로산나트륨 4 mg/kg의 병용투여군에서 유의성은 없었으나, 발프로산나트륨 8 mg/kg과 16 mg/kg과 병용투여군에서는 혈장농도가 각각 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 증가하였다.

페니토인의 약물동태학적 파라메타

발프로산나트륨과 페니토인과 병용투여시 페니토인의 동태학적 파라메타는 Table I과 같았다. 페니토인의 배설상의 경사 (β)와 배설속도정수 (K_{10})는 감소하였으며 생물학적 반감기 ($t_{1/2\beta}$)는 증가하였다. 분포용적은 대조군에서는 356 ± 43.2 ml/kg이었으며 발프로산나트륨 8, 16 mg/kg 병용투여군에서 284 ± 38.4 와 272 ± 31.4 ml/kg로 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 감소되었다. AUC는 페니토인 대조군에서는 42.2 ± 5.12 µg/ml · hr이었으며, 발프로산나트륨 4, 8, 16 mg 병용투여군에서는 50.2 ± 6.34 , 61.2 ± 7.62 와 65.2 ± 7.78 µg/ml · hr

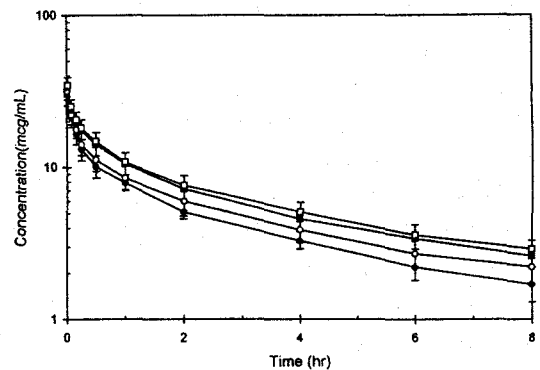


Figure 1—Plasma concentration of phenytoin combined with sodium valproate in rabbits.

Key : ● : Control, ○ : Sodium valproate 4 mg/kg, ■ : Sodium valproate 8 mg/kg, □ : Sodium valproate 16 mg/kg.

Table I—Pharmacokinetic Parameters of Phenytoin Combined with Sodium Valproate in Rabbits.

Parameters	Control	Sodium valproate coadministration		
		4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg
β (hr ⁻¹)	0.25±0.034	0.22±0.032	±0.21±0.033	0.21±0.031
K ₁₂ (hr ⁻¹)	3.99±0.52	4.12±0.51	2.34±0.39**	3.00±0.037**
K ₂₁ (hr ⁻¹)	2.18±0.34	2.26±0.29	1.76±0.31*	2.16±0.28
K ₁₀ (hr ⁻¹)	0.75±0.096	0.67±0.102	0.53±0.088**	0.54±0.082**
T _{β1/2} (hr)	2.82±0.31	3.11±0.34	3.25±0.38	3.27±0.34*
Vdss (ml/kg)	356±43.2	334±41.5	284±38.4*	272±31.4**
AUC (μg/ml · hr)	42.2±5.12	50.2±6.34*	61.2±7.62**	65.2±7.78**
CLt (ml/kg/hr)	89.5±12.4	74.8±11.1	62.5±9.62**	57.6±7.14**

Mean value±S.D. (n=6) * p<0.05, ** p<0.01
 β : slop of eliminational phase, Vdss: volume of distribution at steady state
 K₁₂, K₂₁: distribution rate constant, K₁₀: elimination rate constant
 AUC: area under the plasma level-time curve, CLt: total body clearance,
 R.B.: relative bioavailability compared to control.

Table II—Renal Clearance of Phenytoin Combined with Sodium Valproate in Rabbits.

Time(hr)	Control	Sodium valproate coadministration		
		4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg
0-0.5	3.52±0.51	3.25±0.44	3.16±0.39	3.09±0.40
0.5-1	2.21±0.31	1.89±0.26	1.82±0.23*	1.79±0.22*
1-2	1.62±0.23	1.48±0.21	1.32±0.19*	1.28±0.18*
2-4	1.16±0.18	1.10±0.17	1.03±0.16	1.28±0.18*
4-6	1.04±0.11	1.02±0.17	0.95±0.15	0.92±0.16*
6-8	0.92±0.13	0.85±0.11	0.83±0.12	0.90±0.08*
Mean	1.75±0.21	1.60±0.18	1.52±0.16	1.46±0.15*

Mean value±S.D. (n=6), * p< 0.05.

로 유의성 (p<0.05, p<0.01)있게 증가되었으며 페니토인의 대조군에서 AUC에 대한 상대적생체이용률이 100%일 때, 병용투여군에서는 120±12.8, 143±14.5, 155±16.4%로 각각 유의성(p<0.05, p<0.01)있게 증가하였다. 페니토인의 전신클리어란스는 발프로산나트륨과 병용투여시 감소되었다. 특히 발프로산나트륨 8, 16 mg/kg 병용투여시 62.5±9.62, 57.6±7.14 ml/kg/hr로 각각 유의성 (p<0.01)있게 감소되었다.

페니토인의 요중배설

페니토인 신클리어란스는 Table II와 같았다. 8시간까지의 페니토인의 평균 신클리어란스는 발프로산나트륨의 농도의 증가에 따라 감소되었다. 대조군에서 1.75±0.21 ml/min, 발프로산나트륨 4, 8, 16 mg/kg과의 병용투여군에서는 1.60±0.18, 1.52±0.16, 1.46±0.15 m/min으로 감소되었으며 발프로산나트륨 16 mg/kg 병용투여군에서 유의성 (p<0.05)이 있었다.

치료역이 좁은 페니토인은 다른 약물과 병용투여시 유해작용을 초래할 가능성이 높기 때문에 상호작용은

입상에서 매우 중요하다. 발프로산나트륨과 병용투여한 가토에서 페니토인의 혈장농도와 AUC는 유의성있게 증가되었다. 이러한 결과는 페니토인,³¹⁻³³⁾ 페노바비탈,⁴⁴⁾ 에토수시마이드,⁴⁵⁾ 프리미돈,⁴⁶⁾ 크로르프로마진,⁴⁷⁾ 벤조디아제핀⁴⁸⁾에서와 같은 결과를 보여주었다. 페니토인의 전신클리어란스를 유의성있게 감소시켰는데 이는 페니토인,³¹⁻³³⁾ 페노바비탈,⁴⁴⁾ 벤조디아제핀⁴⁸⁾에서와 같은 결과를 보여주었으며 대사의 억제와도 관련이 있는 것으로 사료된다.⁴⁰⁻⁴⁴⁾ 발프로산나트륨에 의한 페니토인의 AUC 및 혈중농도의 증가는 전신클리어란스 및 신클리어란스의 감소에 기인한 것이며, 또한 분포용적의 감소에 기인된 것으로 사료된다. 발프로산나트륨과 페니토인과의 병용투여시는 페니토인의 치료역이 좁고 용량의존성 동태로 인한 부작용 또는 중독작용 등이 초래될 가능성이 있으므로 치료시 혈장농도 모니터링이 필요하다고 생각되며 앞으로 인체를 통한 발프로산나트륨과 페니토인과의 체내 상호작용의 연구가 더욱 필요하다고 사료된다.

결 론

페니토인 4 mg/kg과 발프로산나트륨 4, 8, 16 mg/kg을 병용투여한 가토에서 페니토인의 상호작용을 약물동태학적 측면에서 연구한 결과는 다음과 같았다.

1. 발프로산나트륨 8, 16 mg/kg과 병용투여시 페니토인의 혈장농도는 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 증가되었다.

2. 발프로산나트륨 4, 8, 16 mg/kg과 병용투여시 페니토인의 혈장농도곡선하면적의 증가와 더불어 생체이용률이 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 증가되었다.

3. 발프로산나트륨 8, 16 mg/kg과 병용투여시 페니토인의 신클리어란스와 전신클리어란스가 각각 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 감소하였다.

4. 발프로산나트륨 8, 16 mg/kg과 병용투여시 페니토인의 분포용적이 유의성 ($p < 0.05$, $p < 0.01$)있게 감소되었다.

5. 페니토인의 전신클리어란스와 AUC사이에는 직선적인 상관관계 ($r = 0.995$)가 성립되었다.

이상의 결과에서 발프로산나트륨과 페니토인과의 병용투여될 경우에 페니토인의 부작용 및 중독작용이 초래될 가능성이 있으므로 용량의 조절 및 치료농도의 모니터링이 필요하다고 사료된다.

문 헌

- 1) H.H. Merritt and T.J. Plutnan, Experimental determination of the anticonvulsant properties of phenyl derivatives, *Science*, **85**, 525-532 (1937).
- 2) L. Finkelman and A.J. Arieff, Untoward effects of phenytoin sodium in epilepsy, *JAMA*, **118**, 1209-1215 (1942).
- 3) R.D. Conn, Diphenylhydantoin sodium in cardiac arrhythmias, *New. Eng. Med.*, **272**, 277-183 (1965).
- 4) H. Bernstein and T.W. Lang, Sodium diphenylhydantoin in the treatment of recurrent cardiac arrhythmias, *JAMA*, **191**, 695-703 (1965).
- 5) M.J. Eadie, F. Bochner and W.D. Hooper, The elimination of phenytoin in man, *Clin. Experim. Pharm. Physiol.*, **3**, 217-224 (1976).
- 6) M.J. Eadie and J.H. Tyer, Plasma drug level monitoring in pregnancy, *Clin. Pharmacokinet.*, **2**, 427-435 (1977).
- 7) H. Meinardi and E. Kleijn, Absorption and

distribution of antiepileptic drugs, *Epilepsia*, **16**, 353-359 (1975).

- 8) A. Richens, Clinical pharmacokinetics of phenytoin, *Clin. Pharmacokinet.*, **4**, 153-159 (1979).
- 9) T. Chang and A.J. Glazko, *Diphenylhydantoin: biotransformation*, Raven press, New York, 209-210 (1982).
- 10) F. Bochner and J.M. Sutherland, The renal handling of diphenylhydantoin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **14**, 791-799 (1973).
- 11) F. Bochner, W.D. Hooper and M.J. Eadie, The effect of dosage increments on blood phenytoin concentrations, *J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **35**, 873-888 (1972).
- 12) A. Richens and A. Dunlop, Serum phenytoin levels in management of epilepsy, *Lancet*, **2**, 247-253 (1975).
- 13) K. Yokochi, A. Yokochi and T. Ishizaki, Phenytoin allopurinol interaction: Michaelis-Menten parameters of phenytoin with and without allopurinol in a child with Leschenyhan syndrome. *Ther. Drug. Monit.*, **4**, 353-359 (1982).
- 14) J.W. Taylor, B. Alexander and L.W. Lyon, Mathematical analysis of a phenytoin disulfiram interaction, *Amer. Hosp. Pharm.*, **38**, 93-99 (1981).
- 15) D.G.T. Cosh, D.S. Rowett and P.J. McCarthy, Case report phenytoin therapy complicated by concurrent chloramphenicol and enteral nutrition, *Aust. J. Hosp. Pharm.*, **17**, 51-58 (1987).
- 16) P.J. Neyvoren, R. Lehtovaara, A. Bardy and E. Elona, Antipyretic analgesics in patients on antiepileptic drug therapy, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 501-509 (1981).
- 17) M. Gillman, R. Sandyk and M. Kaste, Cimetidine interaction with phenytoin, *Brit. Med. J.*, **283**, 501-511 (1985).
- 18) J.W. Taylor and L.W. Lyon, Oral anticoagulant phenytoin interactions, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **14**, 669-675 (1980).
- 19) A.S. Mitchell, Fluconazole and phenytoin: a predictable interaction. *Br. Med. J.*, **298**, 135-142 (1989).
- 20) M. Ghofrani, Possible phenytoin and methylphenidate interaction, *Dev. Med. Child Neuol.*, **30**, 267-275 (1988).
- 21) J.C. Jensen and R. Gugler, Interaction between metronidazole and drugs eliminated by oxidative metabolism, *Clin. Pharmacol.*

- Ther.*, **37**, 407-407 (1985).
- 22) T.R. Browne and G.K. Szabo, Carbamazepine increased serum level of phenytoin, *Neurology*, **38**, 1146-1153 (1989).
 - 23) I.N. Savedra, L.I. Aguilera, E. Faure and D. G. Galdans, Case report of phenytoin and clonazepam interaction, *Ther. Drug Monit.*, **7**, 481-493 (1985).
 - 24) 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).
 - 25) 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**, 390-399 (1981).
 - 26) F.J. Abajo, Phenytoin interaction with rifampin. *Br. Med. J.*, **297**, 1048-1054 (1988).
 - 27) 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**, 333-341 (1981).
 - 28) M.C. Kenned and D.N. Wade, The effect of food on the absorption of phenytoin, *Aust. Az. J. Med.*, **12**, 258-266 (1982).
 - 29) O. Pentilla, P.J. Neuvonen, K. Aho and R. Sehtovara, Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs, *Br. Med. J.*, **2**, 470-480 (1974).
 - 30) W.P. James, Effects of aspirin on salivary and serum phenytoin kinetics in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**, 171-182 (1980).
 - 31) M. Anne and A. Richens, Effect of single doses of sodium valproate on serum phenytoin levels and protein binding in epileptic patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**, 89-99 (1980).
 - 32) A.J. Windorfer and W. Sauer, Drug interaction during anticonvulsant, *Neuropaediatric*, **8**, 29-36 (1977).
 - 33) A. Windorfer and W. Sauer, Elevation of phenytoin by new anticonvulsant, *Acta. Paediatrica Scandinavica*, **64**, 771-779 (1975).
 - 34) E. Perruca and A. Crema, Interaction between phenytoin and valproic acid, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 779-788 (1980).
 - 35) L.M. Tsanaclis and E. Peruca Effect of valproate on plasma phenytoin, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **18**, 17-28 (1984).
 - 36) G.D. Tollefson, Delirium induced by the competitive interaction between phenytoin and dipropylacetate, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **1**, 154-162 (1981).
 - 37) K.M. Koch and R.H. Levy, Phenytoin and valproic acid interaction in monkey, *Epilepsia*, **22**, 19-28 (1981).
 - 38) F.A. Dewolf and A.C. Peters, Serum concentration and enzyme induction in epileptic children treated with phenytoin and valproate, *Neuropediatrics*, **13**, 10-22 (1982).
 - 39) M. Anne and R. Alan, Effect of single doses sodium valproate on serum phenytoin levels and protein binding in epileptic patients, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 90-105 (1980).
 - 40) E. Perucca and S. Hebdige, Interaction between phenytoin and valproic acid, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **28**, 779-789 (1980).
 - 41) E. Perucca, Pharmacokinetic interaction with antiepileptic drug, *Clin. Pharmacokinetic*, **7**, 57-69 (1982).
 - 42) J. Bruni and J.M. Gallo, Interaction of valproic acid with phenytoin, *Neurology*, **30**, 1233 (1980).
 - 43) P.M. Kabra and L.J. Marton, Simultaneous measurement of phenobarbital, phenytoin, primidone, ethsuximide and carbamazepine in serum by HPLC, *Clin. Chem.*, **23**, 1284-1296 (1977).
 - 44) B.J. Wilder and J. Bruni, Interaction of valproic acid with other anticonvulsant drugs, *Neurology*, **28**, 892-899 (1978).
 - 45) R.H. Mattson and J.A. Cramel, Valproic acid and ethosuximide interaction. *Ann. Neurol.*, **7**, 583-594 (1980).
 - 46) A. Windorfer and W. Sauer, Elevation of phenytoin by addition of dipropylacetate and new anticonvulsant drug, *Acta. Paediatrica Scand.*, **64**, 771-784 (1975).
 - 47) T. Ishizoki and K. Chiba, The effect of chlorpromazine on pharmacokinetic of valproic acid in patients, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **4**, 245-255 (1984).
 - 48) P.M. Jeavans and J.E. Clark, Treatment of epilepsy of with valproate. *Dev. Med. Child Neurol.*, **19**, 9-18 (1977).