



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

- ม.ค.-มี.ค. 2525
- ปีที่ 4 เล่มที่ 1
- Jan. - Mar. 1982
- Vol. 4 No.1

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

วารสารทางวิชาการของ
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic
Society of Thailand

บรรณาธิการ EDITOR

บทพิตร กลางกัลยา

Borpit Klangkalya

รองบรรณาธิการ ASSOCIATE EDITORS

จงบกล หนุขวัญ

Chongkol Nookhwun

ชัยชาญ แสงสี

Chaichan Sangdee

นพมาศ ว่องวิทย์เดชา

Noppamars Wongwitdecha

คณะบรรณาธิการ EDITORIAL BOARD

กาญจนา เกษลอาด

Kanchana Ketsa-ard

จินตนา สัตยาศัย

Jintana Sattayasai

จุฑามาศ สัตยาวีวัฒน์

Jutamaad Satayavivad

ทัศนัย สุริยจันทร์

Dhasanai Suriyachan

ประกร จุฑะพงษ์

Prakorn Chudapongse

พรเพ็ญ เปรมโยธิน

Pornpen Pramyothin

พลวัต เชนณวาสิน

Polavat Chennavasin

เมธิ สุรรพานิข

Methi Sunbhanich

ลัดดาวัลย์ ลัญญปริดากุล

Laddawan Sunyapridakul

วรา พานิชเกรียงไกร

Vara Panichkriangkrai

วัฒนา คอนธิคามิ

Watana Konthicami

วิชิตร์ ลาภาเกษมทิพย์

Vichitr Lapagasemthip

สมเกียรติ ทาจำปา

Somkiat Tachampa

สุรวุฒ ปรัชานนท์

Surawut Prichanont

อัมพวัน อภิสริยะกุล

Amphawan Apisariyakul

อำนวย ธิฐาพันธ์

Amnuay Thithapandha

ผู้จัดการ MANAGER

ชัยณรงค์ เชิดชู

Chainarong Cherdchu

ผู้ช่วยผู้จัดการ ASSISTANT MANAGER

สุเพ็ญ ภทรกิจวานิช

Supen Patarakitvanich

สำนักงาน PUBLISHED BY

ภาควิชาเภสัชวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชมรรคา กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. ๒๘๒๘๑๘๑ ต่อ ๒๑๐

Department of Pharmacology
Pramongkutklao College of Medicine
Rajavithi Road Bangkok 10400
Tel. 2828181 Ext. 210

พิมพ์ที่ PRINTED AT

กิจสยามการพิมพ์
๑๑/๑๖ ซอยสมบุญสุข
ถนนประชาชื่น โทร. ๕๔๔๒๖๒๐

Kitsiam Press
11/16 Soi Somboonsuk
Phachachuen Road Bangkok Thailand
Tel. 5852620

อชิสรุค พุ่มชูศรี
ผู้พิมพ์ผู้โฆษณา ๒๕๒๔

Atison Phumchoosri



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

ที่ปรึกษา

รศ. ดร. จิรวัดก์ สดawangศ์วิวัฒน์
รศ. นพ. บุญเจือ ธรณินทร์
พ.อ. สุรินทร์ ไรจนวิภาต
รศ. พญ. พานี เตชะเสน
พลตรี พิศาล เทพสิทธิธา
ศจ. ประสม บูรณมานัส

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

ดร. อุดม จันทราภักษ์ศรี

อุปนายก

รศ. นพ. ไพโรจน์ ศิริวงษ์

ผู้รับผิดชอบงานนายก

พ.ท. ดร. ทศนัย สุริยจันทร์

เลขาธิการ

ผศ. ดร. จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์

ผู้ช่วยเลขาธิการ

ผศ. ยุพิน สังวรินทะ

เหรัญญิก

ผศ. ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน

ปฏิคม

รศ. น.สพ. คาณิศ ทวีติยานนท์

นายทะเบียน

ผศ. มยุรี ทาญตระกูล

ประธานฝ่ายวิชาการ

รศ. ดร. อำนวย ธีรพันธุ์

บรรณาธิการวารสาร

พ.ศ. ดร. บพิตร กลางกัลยา

กรรมการ

ดร. ภัคดี โพธิศิริ

รศ. ดร. อพรพรรณ มาตังคสมบัติ

ผศ. ดร. ประเสริฐ ทรงกิตติคุณ

ADVISORY COMMITTEE

Chiravat Sadavongvivad
Boonchua Dhorranintra
Sunan Rojanavipat
Panee Tejasen
Pisarn Tapesitha
Prasob Buranamas

EXECUTIVE COMMITTEE

President

Udom Chantharaksri

Vice-President

Pairojana Sirivongs

President Elect

Dhasanai Suriyachan

Secretary-General

Jutamaad Satayavivad

Deputy Secretary-General

Yupin Sanvarinda

Treasurer

Pornpen Pramyothin

Reception Secretary & Public Relation

Danis Davitiyananta

Registrar

Mayuree Hantrakul

Chairman of Scientific Section

Amnuay Thithapandha

Editor

Borpit Klangkalya

Members

Pakdee Pothisiri

Oraphan Matangkasombat

Prasert Songkittiguna

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ ๔ เล่มที่ ๑ ม.ค.-มี.ค. ๒๕๒๕

Vol. 4 No. 1 Jan.- Mar. 1982

สารบัญ CONTENTS

รายงานวิจัย ORIGINAL ARTICLE

- 1 Induction of Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes
by Propoxyphene.

*Amnuay Thithapandha, Wattana Boonkong,
Krongtong Chawalit and Punya Temcharoen.*

บทความปริทัศน์ REVIEW ARTICLE

- 17 A Critical Examination of Drug Interactions.

Kampon Sriwatanakul

บทความพิเศษ SPECIAL ARTICLE

- 35 Pharmacokinetics Without Equations : Factors Modifying
Drug Effects in Individuals.

Ruth R. Levine

บทบรรณาธิการ EDITORIAL

- 55 นโยบายการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา

บพิตร กลางกัลยา

ใบสมัครเป็นสมาชิก

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

หมายเลข _____

/๒๕

เรียน เลขาธิการสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ข้าพเจ้า _____ อายุ _____ ปี ภูมิลำเนา (โปรดเขียนเต็ม) _____

ที่อยู่ปัจจุบัน _____

โทรศัพท์ _____ ที่ทำงาน _____

โทรศัพท์ _____ ขอสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และจะ

ปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ โดยมีสมาชิกของสมาคมต่อไปนี้เป็นผู้รับรอง

๑. _____ ๒. _____

(_____) (_____)

พร้อมกันนี้ข้าพเจ้าขอชำระเงินค่าบำรุงจำนวน ☐ ๑๐๐ บาทต่อปี ☐ ๑๐๐๐ บาทตลอดชีพ

ผู้สมัคร _____

หมายเหตุ ผู้สมัครเป็นสมาชิกสามัญตลอดชีพ อาจผ่อนชำระค่าบำรุงได้เดือนละไม่ต่ำกว่า ๑๐๐ บาท ติดต่อกันจนครบ

ใบขอรับวารสารเภสัชวิทยา

หมายเลข _____

/๒๕

เรียน ผู้จัดการ "วารสารเภสัชวิทยา"

ข้าพเจ้า _____ ที่อยู่ _____

มีความประสงค์จะรับวารสารเภสัชวิทยาปีที่ _____

ฉบับที่ _____ เป็นต้นไป รวม _____ ปี ฉบับ _____ พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาคาร

ในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา" สั่งจ่าย ณ.พณ.สนามเป้า หรือ _____

เป็นจำนวนเงิน _____ บาท มาเป็นค่าบำรุงด้วยแล้ว

ลงชื่อ _____

(_____)

อัตราค่าสมาชิก "วารสารเภสัชวิทยา"

๑. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา ไม่ต้องชำระค่าวารสาร

๒. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา อัตราค่าบริการปีละ ๖๐ บาท

๓. นิสิต/นักศึกษา อัตราค่าบริการปีละ ๓๐ บาท

๔. ต่างประเทศ (รวมค่าส่ง) ปีละ US \$ 20,

ORIGINAL ARTICLE

INDUCTION OF HEPATIC DRUG-METABOLIZING
ENZYMES BY PROPOXYPHENE

Amnuay Thithapandha*, Wattana Boonkong*, Krongtong Chawalit*
and Punya Temcharoent†

*Department of Pharmacology and †Department of Pathobiology
Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok.

SUMMARY

Pretreatment of mice with propoxyphene napsylate (PN, 200 mg/kg, PO, twice daily for 5 days) shortened hexobarbital sleeping time without affecting the brain barbiturate concentrations. It also produced an increase in liver weight, microsomal protein, hepatic microsomal cytochrome P-450 content and aminopyrine N-demethylase activity. These increases were prevented by simultaneous administration of actinomycin D (200 µg/kg, IP) or puromycin dihydrochloride (80 mg/kg, IP). The inductive effect was found to be dose-dependent up to 200-250 mg/kg; at higher doses the effect was less apparent. The effect reached its maximum in 3 days and then regressed to normal in about 4 days after cessation of the drug. Kinetic studies provided support for the concept that the enzymes from both normal and PN-treated livers were the same. However, this dosage schedule of PN had no effect on aniline hydroxylase activity except at a maximum inductive dose of 200 mg/kg, PO. When examined under an electron microscope, PN could cause proliferation of the smooth endoplasmic reticulum of the hepatocytes as well as a high degree of accumulation of lipid droplets. All of these findings thus suggest that the narcotic analgesic when given subacutely may not only possess several microsomal inductive properties similar to phenobarbital but also a certain degree of hepatotoxicity.

Propoxyphene is a common analgesic drug widely used throughout the world. Its use, however, is frequently associated with suicide and accidental deaths, especially when taken in conjunction with other drugs (1-3). Severe propoxyphene intoxication is associated with rapid onset

of generalized central nervous system depression, respiratory depression, cardiotoxicity and convulsions (3-5). Recently, Peterson et al (6) have found that propoxyphene when given acutely can behave as a potent inhibitor of hepatic microsomal mixed-function oxidases, acting in a manner similar to SKF 525-A. This finding thus provides evidence that deaths related to propoxyphene overdose could be a consequence of pharmacokinetic drug interactions in which propoxyphene or its metabolites, by inhibiting the metabolism of other drugs, may produce more profound toxic effects than those due to the sum of the pharmacodynamic effects of the ingested drugs. Furthermore, these investigators (6) have also reported that chronic administration of propoxyphene could increase the rate of its own metabolism as well as that of aminopyrine and aniline, thus suggesting the drug as an enzyme inducer.

In this communication, the inductive effects of propoxyphene on mouse microsomal drug-metabolizing enzymes and liver cell morphology are described. Evidence is presented to suggest that this analgesic when given subacutely possesses a number of microsomal inductive properties similar to phenobarbital as well as a certain degree of hepatotoxicity.

MATERIALS AND METHODS

Experimental Animals

Adult male New Zealand mice of about 60 days of age and weighing 30-35 g were used in the study. The animals were supplied by the Animal Center of the Faculty of Science, Mahidol University. All animals were allowed to access to food and tap water ad libitum until 24 hours before sacrifice, during which time they were allowed access to water only.

Propoxyphene napsylate (PN) was freshly prepared everyday, before use, as a 10 mg/ml solution in distilled water. Mice were given

the drug PO at the doses indicated, twice daily at 8-9 A.M. and 4-5 P.M. for 5 consecutive days except where specifically noted. Approximate volumes of the vehicles (distilled water) were administered to the control animals. The animals were killed 24 hours after the last dose of PN.

Studies with Inhibitors of Protein Biosynthesis

1. Actinomycin D

Actinomycin D, an inhibitor of m-RNA synthesis, was administered intraperitoneally to male mice at the dose of 200 μ g/kg (once daily at 4 P.M. for three days) 30 minutes prior to the administration of propoxyphene napsylate (200 mg/kg, twice daily for 5 days). Actinomycin D (20 μ g/ml) was freshly prepared in 5 % ethanol just prior to use. It was found that this 5 % ethanol employed had no effect on aminopyrine N-demethylase activity. The animals were sacrificed by abdominal aorta drainage under light ether anesthesia 24 hours after the last dose of propoxyphene napsylate.

2. Puromycin dihydrochloride

Puromycin dihydrochloride (80 mg/kg, IP, once daily for 5 days) was given at 30 minutes before propoxyphene napsylate. The animals were then intubated with 200 mg/kg propoxyphene napsylate, twice daily for 5 days as before. The inhibitor of protein biosynthesis was freshly prepared in distilled water (10 mg/ml) just before use. Control animals received an equal volume of the vehicle. The animals were killed as described above.

Sleeping Time

The sleeping time is considered as the time interval between the loss and the regain of righting reflex (7). In this study, hexobarbital sleeping time was determined by an intraperitoneal administration of 120 mg/kg hexobarbital sodium to the control and PN-treated

groups. The animals were pretreated orally with 200 mg/kg propoxyphene napsylate, twice daily for 5 days. Hexobarbital sodium solution (10 mg/ml) was prepared in distilled water just before use.

Determination of Brain Hexobarbital

The awakening brain hexobarbital levels were determined from animals killed by decapitation by the method of Vesell (8) which is a modification of that of Cooper and Brodie (9).

Enzyme Assays

All enzyme assays were done according to the method described previously (10,11); see Unchern and Thithapandha (20). Microsomal protein was determined by the method of Lowry et al (12), with bovine serum albumin as the standard. Cytochrome P-450 in the microsomal pellet was estimated by the method of Omura and Sato (13).

Electron Microscopic Study

Mice were fasted overnight and sacrificed by ether anesthesia in the following morning. A small strip of liver was cut off by a sharp scissor and immediately transferred into the fixative (2% glutaraldehyde in Millonig buffer, pH 7.4). The strip was divided by a razor into small pieces of about 1 cubic mm each and placed in a vial containing about 3 ml of the cold fixative for 1 hour; then they were postfixed in cold 1% OsO_4 in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4 for another hour. Subsequently, the tissue blocks were dehydrated in graded series of ethanol and infiltrated with propylene oxide plastic mixture of 1:2 overnight. The tissues were embedded in Epon 812 poured into a polyethylene capsule and polymerized at 60°C for 48 hours. The polymerized block were trimmed and thin sections were cut by a Sorvall "Potter-Blum" MT-1 ultramicrotome fitted with a glass knife. The sections (1-2 μ) were mounted on carbon coated copper grids and dried at room temperature. They were

stained with uranyl acetate and counter-stained with lead citrate. The ultra structures were examined and the micrographs were obtained by using a Hitachi electron microscope, type HS-8, operated at 50 KV.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed according to the multiple comparison technique as described by Newman and Keuls' test (14), with the level of significance $P < 0.05$. Regression analysis was used in drawing lines in Lineweaver-Burk plots and determinations of kinetic constants.

RESULTS

Effects on Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes

The experiment described in Table 1 indicates that the interaction between propoxyphene napsylate (PN) and hexobarbital is pharmacokinetic in nature. Mice pretreated with PN (200 mg/kg, PO, twice daily for 5 days) were found to display statistically shorter hexobarbital sleeping time than that of the control group. The brain barbiturate levels on awakening of these two groups were not different (Table 1). These findings thus suggested that the shortening effect of PN on hexobarbital sleeping time was possibly due to an enzyme induction.

As shown in Table 2, the oral administration of 100, 200 and 300 mg/kg PN, twice daily for 5 consecutive days, to adult male mice produced a significant increase in liver weight, microsomal protein, cytochrome P-450 content, aminopyrine N-demethylase and aniline hydroxylase activities. Indeed, the increase in enzymatic activities produced by PN was maximal at the dose of 200 mg/kg, PO, twice daily for 5 days (Table 2, Fig. 1), and this dosage schedule was chosen for studies in subsequent experiments. At the higher doses (250 and 300 mg/kg), PN produced a somewhat decreased response and its stimulatory effect on

Table 1 Hexobarbital Sleeping Time and Awakening Brain Levels
in Control and Propoxyphene Napsylate-Pretreated Mice

Treatment	Sleeping Time (min)	Awakening Brain Level (μ g/g)
Control	48.03 $\pm$ 2.01 (13)	38.71 $\pm$ 1.82 (5)
Propoxyphene napsylate	17.07 $\pm$ 1.22 (13) *	39.20 $\pm$ 2.41 (5)

Male mice weighing 30-35 g were treated orally with 200 mg/kg propoxyphene napsylate, twice daily for 5 days. Control animals were given an equal volume of distilled water. Twenty hours after the last dose, 120 mg/kg hexobarbital sodium was given intraperitoneally; both the sleeping time and awakening hexobarbital brain levels were then recorded. Each value represents mean $\pm$ S.E. of animals as indicated in parentheses. * $P < 0.05$ (from control)

aminopyrine N-demethylase disappeared at doses higher than 350 mg/kg (Fig. 1). As shown in Table 3, it was found that prior intraperitoneal administration of actinomycin D or puromycin completely abolished the PN-stimulated increase in aminopyrine N-demethylase activity, thus suggesting PN as an enzyme inducer.

Characterization of the Induced Aminopyrine N-Demethylase

The activity of aminopyrine N-demethylase from PN-treated mice at various time intervals during and after the treatment is shown in Fig. 2. The inductive effect of PN was apparent even at 1 day of pretreatment, and maximum induction (180 % of control) was attained with the 3-day pretreatment schedule (Fig. 2). At 2 days after the 5-day pretreatment, the significant increase in enzyme activity was still evident (120 % of control). It was found that the increased enzyme activity gradually declined to normal during the 2-4 days after cessation of the 5-day PN treatment.

Table 2 Effects of Propoxyphene Napsylate Treatment on Various Parameters of Drug Metabolizing Enzyme Systems

Propoxyphene Napsylate (PO, twice daily for 5 days)	Liver Weight (% Body Weight)	Microsomal Protein	Aminopyrine N-Demethylase Activity ^a	Aniline Hydroxylase Activity ^b	Cytochrome P-450
mg/kg	%	mg/g liver			nmole/mg protein
Control	4.87 ± 0.03	21.50 ± 1.21	197.41 ± 13.64	41.91 ± 3.95	0.410 ± 0.045
100	5.70 ± 0.06 *	27.60 ± 1.29 *	218.66 ± 11.28	43.72 ± 1.77	0.384 ± 0.075
200	5.60 ± 0.06 *	27.70 ± 1.64 *	270.29 ± 9.54 *	51.36 ± 2.45 *	0.807 ± 0.061 *
300	6.30 ± 0.06 *	28.90 ± 2.09 *	254.93 ± 21.60 *	46.69 ± 4.24	1.009 ± 0.075 *

Values are expressed as mean ± SE. from 4 determinations. a= nmole formaldehyde formed/mg protein/30 min; b= nmole p-aminophenol formed/mg protein/20 min. * p < 0.05 (from control)

Table 3 Effects of Inhibitors of Protein Biosynthesis on the Propoxyphene-Stimulated Increase in Aminopyrine N-Demethylase Activity

Treatment	Aminopyrine N-Demethylase (nmoles HCHO formed/mg protein/30 min)
Control	209.63 ± 10.20
Propoxyphene napsylate (PN)	287.38 ± 14.55 *
Propoxyphene napsylate + Actinomycin D	218.36 ± 20.43
Propoxyphene napsylate + Puromycin dihydrochloride	171.79 ± 4.85

Male mice weighing 30-35 g were treated intraperitoneally with 200 µg/kg actinomycin D or 80 mg/kg puromycin dihydrochloride, once daily for 5 days at 30 minutes prior to the administration of PN (200 mg/kg, twice daily for 5 days). Twenty hours after the last dose of PN, the animals were sacrificed for the determination of aminopyrine N-demethylase activity. Each value represents mean ± S.E. from 4 separate determinations. * P < 0.05 (from control)

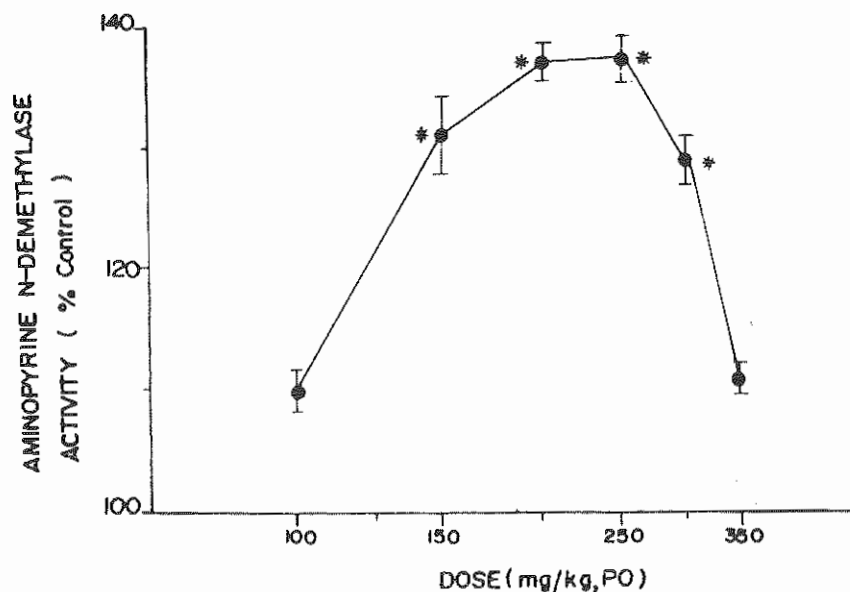


Fig.1 Dose-response increase in aminopyrine N-demethylase activity produced by PN in mice. The animals were treated with PN at the doses indicated, twice daily for 5 days. Each point represents mean $\pm$ S.E. from 4 separate determinations. The asterisk indicates a significant difference ($P < 0.05$) from control.

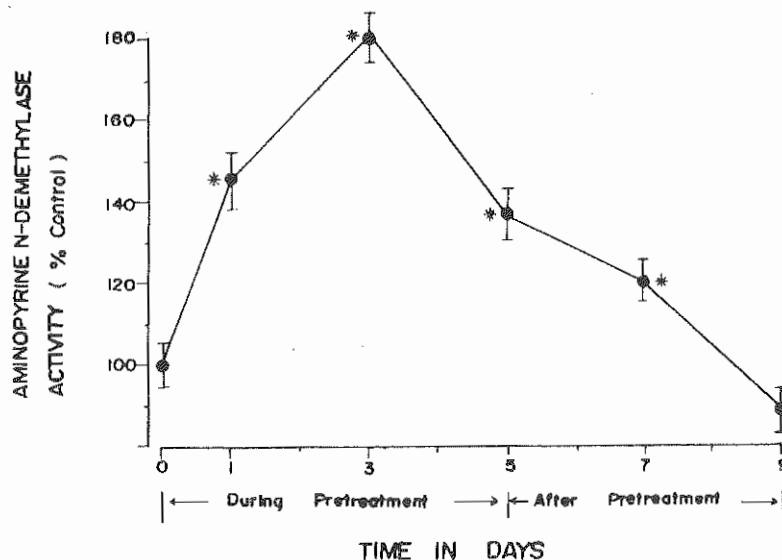


Fig.2 Time-course of induction of hepatic aminopyrine N-demethylase activity in male mice. The animals were treated with PN (200 mg/kg, PO, twice daily) for 1, 3 and 5 days. They were sacrificed 24 hours after the last dose, and at 2 and 4 days after the last dose of the 5-day pretreatment schedule. Each point is mean $\pm$ S.E. from 4 separate determinations.

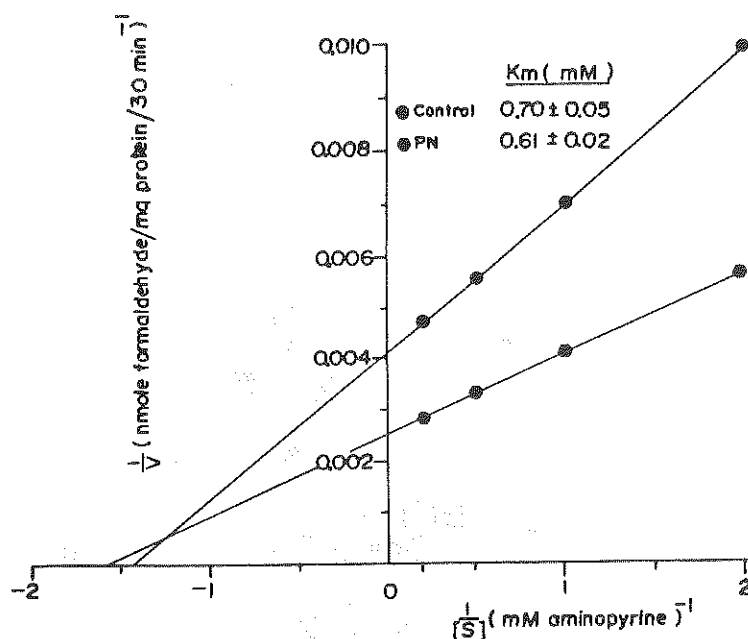


Fig. 3 Lineweaver-Burk plot of aminopyrine N-demethylase in hepatic microsomes from control and propoxyphene napsylate-treated mice.

Each point is mean $\pm$ S.E. from 3 separate determinations in a single microsomal pool obtained from 4 control and 4 PN-treated animals (200 mg/kg, PO, twice daily for 5 days)

The Lineweaver-Burk plots for the activities of aminopyrine N-demethylase from livers of control and PN-treated mice are shown in Fig. 3. It can be seen that the apparent K_m values obtained for the enzymes from both sources are almost the same. It must be pointed out here that, although aminopyrine N-demethylase is well known to have biexponential kinetics in both normal and control animals, our kinetic studies as shown in Fig. 3 reveal only monoexponential kinetics for the enzyme. This is simply due to the fact that a low range of substrate concentrations (0.5-4 mM) were used in our experiments. Biexponential behavior of this enzyme is seen only when a wider and higher range of aminopyrine concentrations is used (15).

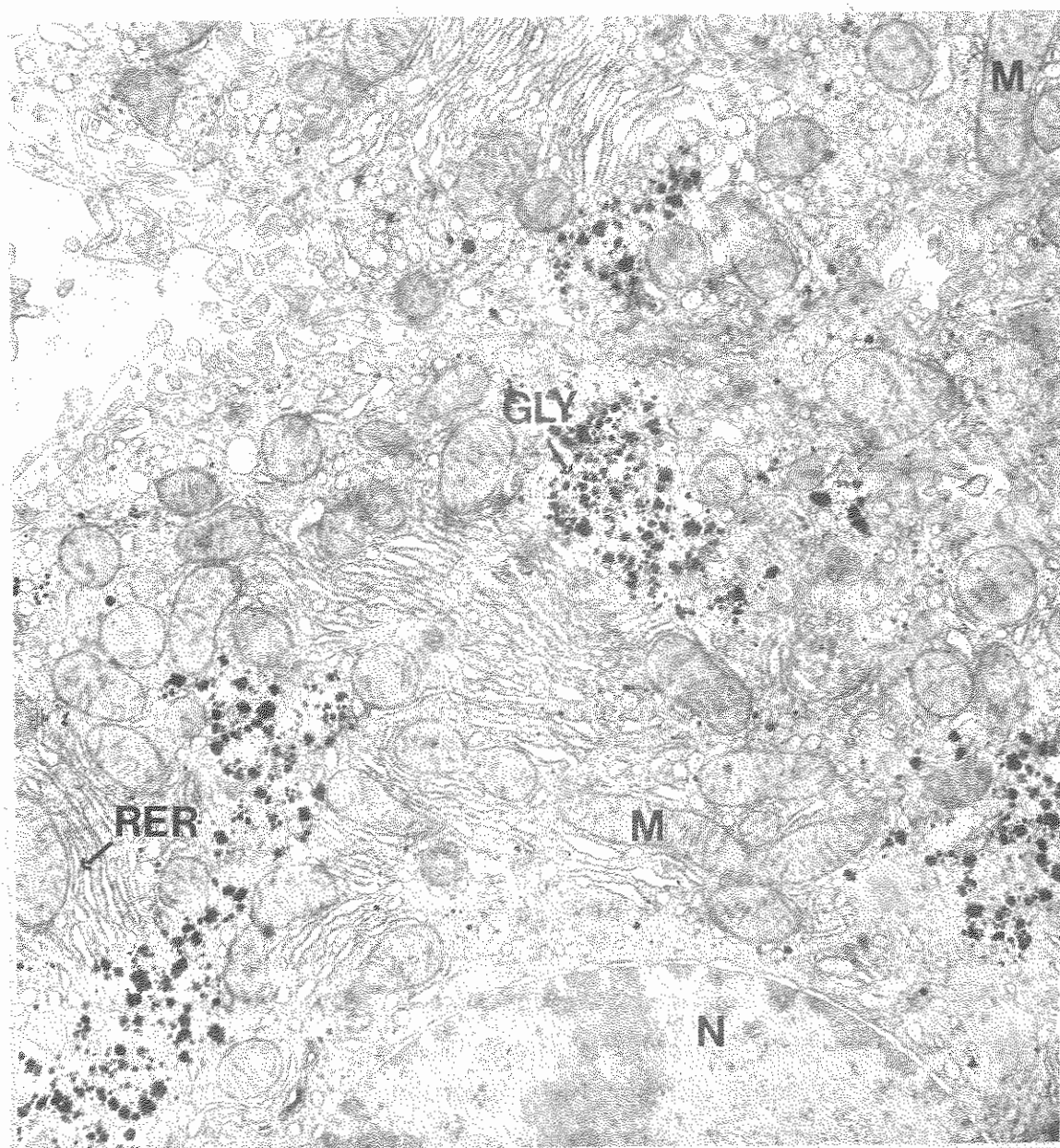


Fig. 4 Electron micrograph of a normal mouse hepatocyte. Note the parallel stacks of endoplasmic reticulum (RER) which are commonly seen in most cells. All organelles show regular appearance. N, nucleus; M, mitochondria; GLY, glycogen; RER, rough endoplasmic reticulum (x 6,100).

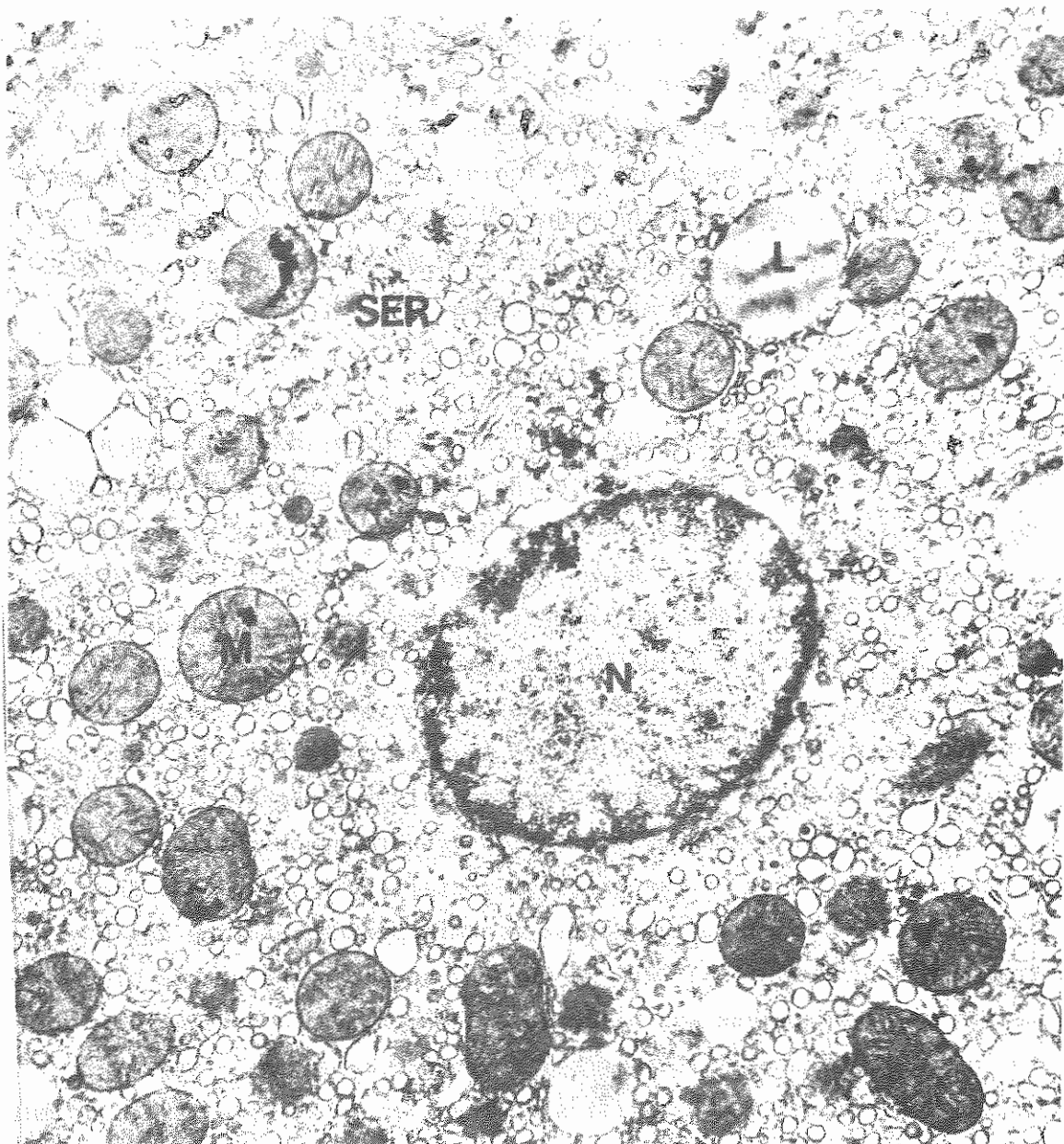


Fig. 5 Electron micrograph of the liver of mouse treated with propoxyphene napsylate. Note the extensive proliferation of the smooth endoplasmic reticulum (SER) and the presence of several lipid droplets (L) of different sizes throughout the entire cytoplasm (x 6,100).

Ultrastructural Changes in Liver Cells

Representative electron micrographs of liver cells from control and PN-treated mice are shown in Figs. 4 and 5. The hepatocyte from PN-treated animals reveals marked differences from that of the controls. As can be seen in Fig. 5, extensive proliferation of the smooth endoplasmic reticulum (SER) is noted and the majority of the liver cell population contains a moderate to large number of fatty droplets of varying sizes, some of which are about half of the nucleus.

DISCUSSION

Propoxyphene napsylate (PN) has recently been shown to have a biphasic action similar to the prototype inhibitor of drug metabolism, SKF 525-A, acting as a potent inhibitor of microsomal drug metabolism when given acutely and as an inducer when given subacutely (6). When used in vitro, PN was found to inhibit aminopyrine N-demethylase competitively (K_i , $4.6 \pm 0.9 \times 10^{-5} M$) and inhibit aniline hydroxylase noncompetitively (K_i , $6.1 \pm 1.2 \times 10^{-4} M$). When given in vivo, an IP administration of this drug (100 mg/kg) to mice could not only inhibit the activities of those two hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes but also prolong the pharmacologic action of both hexobarbital and zoxazolamine (6). When PN was given subacutely (300 mg/kg, PO, once daily, for 3 days), the oxidative metabolism of aminopyrine, aniline and propoxyphene was enhanced (6). In the present studies, the nature of enzyme induction by propoxyphene was elaborated and more fully described. As shown in Table 1, when PN (200 mg/kg, PO, twice daily for 5 days) was administered to mice, hexobarbital sleeping time in the pretreated animals was significantly shortened than that of control while the brain barbiturate levels in both groups were essentially the same. Since the duration of action of hexobarbital has been shown to correlate well with its rate of metabolism (10), the shortening effect of PN on hexobarbital sleeping time was most likely due to an enzyme induction. This was further supported by the results of experiments shown in Table 2, in which this

dosage regimen of PN was found to increase liver weight, microsomal protein, cytochrome P-450 content and the activities of aminopyrine-N-demethylase and aniline hydroxylase. Indeed, the dose-response of hepatic drug-metabolizing enzymes due to PN exhibits certain characteristics (Fig. 1). At low doses the drug could stimulate liver growth and produce an increase in microsomal protein without any effect on aminopyrine N-demethylase, aniline hydroxylase or cytochrome P-450 content (Table 2). At 150 mg/kg, PN pretreatment resulted in a 130 % elevation of aminopyrine N-demethylase activity and the effect reaches its maximum at the doses of 200-250 mg/kg (140 % of control). At higher doses (300 mg/kg or more), PN further increased hepatic cytochrome P-450 content but had no effect on aniline hydroxylase activity and could not produce higher stimulatory effect on aminopyrine N-demethylase than that produced by the 200 mg/kg dosage (Fig. 1 and Table 2). The effect of high doses of PN given subacutely on the activities of these two drug-metabolizing enzymes has not been investigated but could very well be due to a direct inhibitory effect of the accumulated drug or its metabolites on the enzyme preparations from the pretreated livers. In all experiments for enzymatic determinations reported herein, enzyme preparations were obtained from livers removed from mice killed at 24 hours after the last dose of PN pretreatment. Thus, at lower doses of the drug little or no parent drug as well as its metabolites would be expected in the enzyme preparations. However, at higher doses, there is a good possibility that enough concentration of PN and/or its metabolites might be present in the preparations to exert a significant inhibitory effect on the two enzymes. That PN is a potent inhibitor of drug metabolism and it can accumulate in appreciable amount are well documented (6, 16-18). Further, Peterson and Lehman (19) have recently shown that the N-demethylated metabolite of PN (norpropoxyphene) was a weak inhibitor for aminopyrine N-demethylase but a potent one for aniline hydroxylase.

The stimulatory effect of PN on hepatic drug-metabolizing enzymes is most likely due to enzyme induction, inasmuch as its effect was completely blocked by prior or simultaneous administration of actinomycin D and puromycin dihydrochloride (Table 3).

The possibility that alteration of the sex hormonal status of the animals, as a result of PN pretreatment, might be responsible for increased aminopyrine N-demethylase activity remains to be investigated. However, enzyme induction by cyproheptadine hydrochloride in rats was found without any change in the circulating testosterone level(20).

The inductive property of PN as considered from aminopyrine N-demethylase activity shows some similarity to that of phenobarbital. The time required for maximal induction by the barbiturate was 2-3 days and the effect returned to normal level within 4-5 days after discontinuation of the drug (21). In the case of PN, the peak induction was reached in 3 days and the effect lasted for about 4 days after withdrawal of the drug (Fig. 2).

The kinetic studies on aminopyrine N-demethylase from normal and PN-pretreated rats lend support to the concept that the enhanced activity produced by the drug is due to a quantitative increase in the content of the pre-existing enzyme. The apparent V_{max} of the enzyme was significantly increased while the K_m was not affected (Fig. 3).

Like phenobarbital, PN can also cause proliferation of the smooth endoplasmic reticulum in the mouse liver (Fig. 5). This effect was discerned with any dose of PN greater than 150 mg/kg, PO, twice daily for 5 days. Moreover, the ultrastructural changes observed in PN-treated liver cells are of interest; accumulation of lipid droplets of varying sizes is seen in almost every cell. This finding is similar to that observed with cyproheptadine hydrochloride (20) and might be responsible for its toxicity on hepatic cells, especially when the liver has already been exposed to other hepatotoxins or other toxic chemicals such as CCl_4 . Whether these ultrastructural changes observed are due to the direct

action of propoxyphene napsylate or its metabolites on the liver cells, or are a normal reaction to some altered hormonal status induced by the drug, awaits future investigation.

REFERENCES

1. Hecht, A. , FDA Consumer 10, 19, 1976.
2. McBay, A.J. and Hudson, P. : Propoxyphene overdose deaths. J. Amer. Med. Assoc. 223:1257, 1975.
3. Food and Drug Administration, Department of Health, Education and Welfare : Propoxyphene. ed. Reg. 44: 11837, 1979.
4. Nikander, R., Smits, S.E. and Steinberg, M.I. : Propoxyphene and norpropoxyphene : Pharmacologic and toxic effects in animals. J. Pharmacol. Exp. Ther. 200: 245-253, 1977.
5. Sengupta, A. and Peat, M.A. Arch. Toxicol. 37. 123. 1977.
6. Peterson, G.R., Hostetler, R.M., Lehman, T. and Covault, H.P. : Acute inhibition of oxidative drug metabolism by propoxyphene (Daryon). Biochem. Pharmacol. 28: 1783-1789, 1979.
7. Migerian, R. : Influence of CCl_4 on thiopental sleeping time and distribution in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 144: 331-336 1964.
8. Vessel, E.S. : Induction of drug metabolizing enzyme of liver microsomes of mice and rats by softwood bedding. Science 157 : 1057-1058, 1967.
9. Cooper, J.R. and Brodie, B.B. : The enzymatic metabolism of hexobarbital (Epival). J. Pharmacol. Exp. Ther. 114:409-417, 1955.
10. Fouts, J.R. : Liver smooth endoplasmic reticulum microsomal drug metabolizing enzyme system. In : Method in Pharmacology, V.1 Ed. by A. Schwartz, pp. 287-325, Meredith Co. N.Y., 1971.
11. Mazel, P. : Experimental illustrating drug metabolism in vitro. In: Fundamentals of Drug Metabolism and Disposition. Eds. by B.N. Ladu, H.G.Mandel and E.L. Way, pp. 546-550, 569-571, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1971.

12. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randell, R.I. : Protein measurement with folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193: 265-275, 1951.
13. Omura, T. and Sato, R. : The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes II Solubilization, purification and properties. J. Biol. Chem. 239: 2379-2385, 1964.
14. Grim, H. in "International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics" Section 7. Vol. 2. Ed. by A.L. Delaunois, p. 700, Pergamon Press, N.Y., 1972.
15. Pederson, T.C. and Aust, S.D. : Aminopyrine N-demethylase use kinetic evidence for multiple microsomal activities. Biochem. Pharmacol. 19: 2221-2222, 1970.
16. McMahon, R.E., Ridolfo, A.S., Culp, H.W., Wolen, R.L. and Marshall, F.J. : The fate of radiocarbon labelled propoxyphene in rat, dog and human. Toxicol. Pharmacol. 19: 427-449, 1971.
17. Emmerson, J.L., Wells, J.S. and Anderson, R.C. : Studies on the tissue distribution of d-propoxyphene. Toxicol. Appl. Pharmacol. 11: 482-488, 1967.
18. McBay, A.J. : Propoxyphene and norpropoxyphene concentrations in blood and tissues in cases of fetal overdose. Clin. Chem. 22: 1319-1321, 1976.
19. Peterson, G.R. and Lehman, T. : Roles of propoxyphene (Darvon) and norpropoxyphene in inhibition of microsomal mixed function oxidase (MFO) activities. Pharmacologist. 20: 199, 1978.
20. Unchern, S. and Thithapandha, A. : The effects of cyproheptadine hydrochloride on hepatic drug metabolizing enzyme in the rat. Drug Metab. Disp. 7: 411-415, 1979.
21. Gram, T.E. and Gillette, J.R. : Biotransformation of drugs. In: Fundamentals of Biochemical Pharmacology. Ed. by Z.M. Bacq, pp. 571-609, Pergamon Press, 1971.

REVIEW ARTICLE

A CRITICAL EXAMINATION OF DRUG INTERACTIONS

Kampon Sriwatanakul^{*}

*Merck International Fellow in Clinical Pharmacology
Department of Pharmacology, University of Rochester
School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York 14642*

A drug interaction is the alteration of the effect of one drug by another drug or chemical. More generally, essential components of the normal diet (including carbohydrates, lipids, proteins, minerals and vitamins) may also alter drug effects, and drugs may also interact with both disease states and laboratory tests. However, only drug-drug interactions will be considered here.

Interactions may be desirable or undesirable. Desirable interactions are integral factors in the combination therapy of some diseases - e.g., in the treatment of hypertension, asthma, infections, and malignancy where, by using several drugs, one can increase therapeutic effects while reducing toxicity. Undesirable interactions come under the general heading of one of several causes of adverse drug reactions.

A critical examination of lists of adverse drug interactions indicates that many interactions are neither scientifically valid nor clinically important. The standards of proof required to assess the validity reported in the literature must be made more vigorous. We should concern ourselves more with the clinical significance of drug interactions rather than elaborate long lists which focus excessively on the mechanisms of unimportant interactions.

^{*} Permanent Address: Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

A review of the data from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program (1) which involves the prospective surveillance of hospitalized medical patients suggested that drug interactions are a relatively minor part of the overall problem of adverse drug reactions. However, books exist which list over 400 pages of drug interactions. The number of potential drug interactions is too large to be readily handled by the human brain or listed in easy-to-read tables. Most of the interactions reported have not been scientifically verified in both man and laboratory animals (2). Contradictions and misinformations of the data occur frequently in the drug literature, and so far, there has not yet been proposed a proper method to assess the validity of adverse drug interactions scientifically.

A CRITICAL EXAMINATION OF SELECTION INTERACTIONS

In this section some of the drug interactions, especially the pharmacokinetic type, will be critically examined. Interactions between commonly used drugs, or drugs often given in combination for the treatment of certain conditions, will obviously be more frequent than interactions between rarely used drugs. Most reported interactions involve drugs with low therapeutic indices (e.g., digoxin, phenytoin) or drugs for which the therapeutic endpoint is carefully monitored (e.g., oral anticoagulants, antihypertensives) (3).

A. Drug Absorption Interactions

Drug absorption interactions are not often considered to be of clinical importance and have received relatively little attention. Since the absorption of drugs from gastrointestinal tract is a complex process that depends on many physiological and physiochemical factors, other less complex mechanisms are often thought to be responsible for the interactions. For example, in the interaction between phenobarbital and griseofulvin, it was initially suggested

that phenobarbital enhanced the metabolism of griseofulvin by inducing liver enzymes. However, the data in a randomized crossover trial strongly suggested that concurrently administered phenobarbital actually reduced the absorption of griseofulvin (4).

In general, drugs are absorbed by the process of passive diffusion (5). The passive diffusion is a pH-dependent process, hence a weakly acidic drug would be absorbed across the gastrointestinal epithelium more rapidly at low intraluminal pH because most of the drug is present in the unionized state. The reverse is true for basic drugs. But these theoretical concepts are not necessarily important in practice. There are two other important factors that may limit the rate of absorption of drugs: the dissolution rate and gastric emptying time.

The dissolution rate, i.e., the rate at which the drug dissolves into solutions from tablets or capsules, is the important rate-limiting step of the process of absorption of drugs in solid dosage forms. According to the pH partition hypothesis, alkalization would enhance the absorption of basic drugs from the stomach, but in fact sodium bicarbonate has been shown to decrease rather than increase the absorption of some basic drugs through its effects on decreasing solubility (6).

Drugs which alter gastrointestinal motility or the rate of gastric emptying can have significant effects on the absorption of other drugs. However, in fact this is not always the case. Propantheline, which decreases, and metoclopramide, which increases gastric motility, have been shown to accelerate and retard, respectively, the absorption of digoxin (7). This apparent paradox is best explained by slow dissolution and absorption of digoxin, since this interaction does not occur with liquid preparations of digoxin or with the tablet preparations that release drug quickly (8). Also, demonstrating the complex explanation of some interactions, rapidly moving dissolved

digoxin past its usual absorptive site in a short segment of the upper small bowel will decrease absorption.

The drug may also interact with specific ions or other drugs in the gut to produce a non-absorbable complex, for example, tetracycline and iron salts or aluminum, calcium, or magnesium containing antacids (9). Some drugs have ion exchange properties. For example, cholestyramine is an anionic exchange resin with a strong affinity for acidic molecules. As a result, cholestyramine can interfere with the intestinal absorption of phenylbutazone and warfarin (10).

The complex mechanisms of drug absorption interactions discussed above make prediction of drug absorption interactions difficult. However, based on the facts of the interaction, physicians and patients may frequently avoid these interactions through modification of medication schedules.

When dealing with drug absorption interactions, it is important to differentiate between interactions which alter the rate of drug absorption and those which alter the extent or the total amount of drug absorbed, since the consequences are different (11,12). A change in the rate of absorption of a long-acting drug such as warfarin would probably have little or no effect, whereas a change in the total amount absorbed may result in serious undesired outcomes. In contrast, if the rate of absorption of a drug with a short biological half-life such as procainamide is reduced, therapeutic plasma concentrations may never be reached. When a rapid effect is required, e.g., with analgesics and hypnotics, the rate of absorption must be fast enough for the drug to exert its desired effect.

B. Displacement From Plasma Protein Binding

This is one of the most popular mechanisms implicated in drug interactions in the literature. Many protein-bound drugs have been claimed to displace, or be displaced by, other protein-bound drugs. The resulting rise in the concentration of free or unbound drug is then usually said to cause transient potentiation of the drug's effects.

These phenomena definitely exist, since many acidic drugs are highly bound to plasma albumin and may displace one another depending on their relative plasma concentrations and particular binding characteristics (13). Although many basic drugs are also highly protein-bound, protein binding displacement interactions for them have not been documented. This could be explained by the fact that most basic drugs have a large volume of distribution and relatively small amounts of drug are present in the plasma.

It is often postulated that if, for example, a drug is 99% bound in the plasma, displacement of only 1% of the protein-bound drug will double the free concentration. This would apply only in the unlikely event that both bound and free forms were wholly confined to the intravascular compartment. What will actually happen is that the liberated drug will distribute into other compartments, thus dissipating the rise in the concentration of free drug.

The displacement interactions which are likely to be of clinical significance are those involving highly bound drugs which have a small apparent volume of distribution. Drugs present in the plasma in high concentration would tend to displace those in low concentrations (13). For drugs with large volumes of distribution, where only a small fraction of the drug is present in the plasma, redistributional interactions involving plasma proteins could have only trivial direct effects on the concentration of free drug.

Some of the clinically important interactions ascribed to this displacement mechanism are the warfarin interactions, in particular those with phenylbutazone (14,15), chloral hydrate (16), and clofibrate (17). Others include the precipitation of kernicterus by sulfonamides displacing bilirubin in neonates (18) and the precipitation of hypoglycemia when sulfaphenazole is added to tolbutamide (19,20).

One should always exclude or allow other pharmacokinetic interactions in dealing with the displacement interactions. A fall in the concentration of total plasma drug, or a rise in free drug, could stem from processes other than displacement from plasma proteins. The very presence of a distributional drug interaction makes it necessary, but at the same time difficult, to evaluate any other pharmacokinetic effects that might be occurring simultaneously. The most important factors to exclude are other types of redistributional effects (e.g., at the tissue level) and interactions at the pharmacokinetic levels of absorption, metabolism, and excretion (12).

The phenomenon of displacement interaction is temporary, unless clearance of the drug is also altered (4). Subsequent to the displacement, free drug would be more available for metabolism and urinary excretion. Thus, the concentration of total and free drug in the plasma will decrease progressively until a new steady-state is reached. Even without dosage adjustment, the free drug concentration and intensity of effect would eventually be the same as before the addition of displacing drug. However, total plasma concentration of the drug will be lower. Thus, this process eventually corrects itself, but may result in serious effects before it can do so, especially with drugs having a low margin of safety such as anticoagulants. When clearance of the drug is also decreased, progressive accumulation might occur as a consequence of protein binding displacement if dosage is not reduced.

C. Drug Interactions At the Cell Transport Level

Many poorly lipid soluble drugs utilize active membrane transport systems to reach the site of action. Adrenergic neurone blocking drugs are concentrated over a thousand-fold from plasma into the adrenergic nerve ending by the "active amine pump" (21). Therefore, one drug may interfere with the uptake and transport of another to intracellular sites of action. A well-known and important interaction illustrating the point occurs between guanethidine and antidepressants. Certain other drugs share this antagonistic effect --e.g., phenothiazines and certain sympathomimetic amines, all of which prevent uptake of guanethidine to its site of action (22,23).

Starr and Petrie (24) examined interactions of adrenergic-neurone blocking drugs in outpatients. Theoretical potential interactions were noted in 22 out of 64 patients, but actual loss of hypotensive effect was seen in only 3 patients (14% of those at risk). For individual drugs the figures were more impressive--one out of six patients on tricyclic antidepressants, and 2 out of 4 patients on ephedrine had clinically detectable antagonism. However, these figures may be underestimated because of the retrospective nature of the study.

This analysis teaches us several things. First, it is drugs with powerful, dose-related effects that are predominantly involved in important interactions. Second, it cannot be assumed that interactions will necessarily occur in all patients receiving a given combination of drugs having a potential interaction in man. Third, if an interaction is not looked for it will not be found. Conversely, if the patient's response is monitored, then the interaction will be detected, in this case, as a lack of effect. Some response will be made by the physicians. Either the antihypertensive drug will be changed, or the interacting drug will be stopped until something is

found which works without causing an interaction. Careful clinical follow-up and knowledge of drug interactions will suffice to detect and react to a drug interaction of this sort.

D. Drug Interactions At the Receptor Site or On the Same Physiological System

Drugs with appropriate chemical structures can bind to the same receptor and modify response. Some interacting drugs are actually pharmacologic antagonists, i.e., drugs which have a high affinity for the receptor, elicit no effect themselves, but prevent other pharmacologically active drugs from reaching receptor sites.

There are also drugs whose mechanisms of action are not precisely known or which may not act through the same receptor mechanisms, but which produce the same pharmacological effects by acting on the same physiological systems at different sites. Combinations of drugs acting at the same site or influencing the same physiological system may either decrease or increase responses. Anticoagulant-aspirin interactions are partially of this type. Affecting hemostasis in the same direction can cause serious interactions, regardless of the mechanisms involved.

Drug interactions involving additive, synergistic or antagonistic effects of drugs acting on the same receptors or physiological systems are probably the most obvious, but have not received enough attention. According to the data from the Boston Study (1) the greatest problem of pharmacodynamic interactions appear to be caused by drugs acting on the central nervous system. This is obviously due to the fact that the adverse effects produced are easy to recognize.

In contrast to pharmacokinetic interactions, extrapolation of interactions demonstrated with one compound to other closely related drugs may be relevant, even though confirmation in man is lacking. However, a single drug may have more than one pharmacological action

or interact with more than one receptor. For example, phenothiazines have been shown to have dopaminergic-blocking, alpha-adrenergic blocking, and antihistaminic properties (25). Therefore, it would be difficult to ascertain the clinical significance of drug interactions in terms of receptor mechanisms in this case.

Some well-known pharmacological properties may, in fact, not account for the mechanisms of drug interactions. Imipramine has been shown to antagonize the hypotensive effect of clonidine, an α -receptor agonist (26). The possible mechanism of interaction is thought to be due to the fact that tricyclic compounds are weak α -receptor antagonists.

Receptor interactions are predictable with drugs having well-defined mechanisms of action, and should be avoidable with knowledge of the mechanisms of drug action. Reports of such interactions reflect the ignorance of the prescriber and confirm the known pharmacological effects of the drugs.

E. Metabolic Drug Interactions

Hundreds of drugs have been shown experimentally to stimulate either their own metabolism, that of other drugs, or both (3). These drugs include analgesics, oral hypoglycemic agents, CNS depressants, anticonvulsants, and anti-inflammatory agents. More recently it has been shown that rifampicin enhanced the metabolism of quinidine (27) and of corticosteroids (28). In general, the ability of a drug to induce the metabolism of other drugs in the liver depends on its concentration, and its duration of exposure to liver tissues. Drug metabolizing enzymes generally differ from enzymes involved in intermediary metabolism because they lack substrate specificity explaining nonspecific nature of enzyme induction.

A drug may also be capable of inhibiting the metabolism of other drugs. Such inhibition may lead to exaggerated and prolonged pharmaco-

logical effects increasing the risk of toxicity. Examples of drugs that can inhibit hepatic metabolism are disulfiram, phenylbutazone, metronidazole, oral contraceptives, griseofulvin, dextropropoxyphene, allopurinol, sulphonamides, isoniazid and cimetidine (3,10,29,30). Some interactions may arise through inhibition of non-microsomal enzymes. The classical example is monoamine oxidase inhibition.

This is a case where enzyme inhibition is itself a desired property. Inhibitors of monoamine oxidase have been used as antidepressants in psychopharmacotherapy and as antihypertensive agents. However, the interactions between monoamine oxidase inhibitors (MAOI) and other drugs or foodstuffs and beverages are widely appreciated. Administration of adrenergic drugs (e.g., phenylpropanolamine in cold medications) to patients taking MAOI may cause severe hypertension (31).

A drug may also alter the metabolism of other drugs by altering hepatic blood flow (32). This mechanism is important for those drugs which are mainly and rapidly removed from the plasma by liver. Propranolol is a good example. The beta-blocking effect of propranolol decreases cardiac output. This in turn decreases hepatic blood flow and affects the drug's clearance, and also decrease the metabolic clearance of other concurrently administered drugs (e.g., lidocaine, morphine, nitroglycerin) with a high hepatic extraction ratio (11). For drugs which do not have a high hepatic first pass clearance, metabolic drug interactions mainly alter the duration of action and steady-state blood concentrations of the drugs.

There are some differences in the time course of changes due to inhibition and to induction (33). Enzyme inhibition occurs rapidly since it requires only the presence of the interacting drug. Induction of drug metabolizing enzymes, on the other hand, may require 2-3 weeks to achieve its maximal effect since it involves new enzyme synthesis.

Metabolic drug interactions, like other pharmacokinetic interactions, are not easily predicted by animal studies. Whether a drug is an enzyme inducer in man cannot always be predicted in laboratory animals. Tolbutamide has been shown to be a potent inducer of oxidative drug metabolizing enzymes in rats and dogs, but it has little or no enzyme-inducing effect in man (34). The concept of metabolic inhibitors can lead one to overlook other interactions which may be even more important clinically. MAOI's have been shown to interact with drugs which are not themselves metabolized by this enzyme (35).

F. Drug Interactions At the Level of Urinary Excretion

Urinary excretion of several drugs may be changed by alteration of pH or electrolyte concentrations. Interactions of this type may be unwanted or may be desired, particularly to enhance the elimination of a toxic substance. Diuretics are the drugs which most often alter urinary pH and electrolyte concentrations. Such changes may not only produce major alterations in renal clearance of other drugs, but also alter their pharmacodynamic actions; e.g., diuretics enhance the toxic effects of digitalis by producing hypokalemia.

The renal clearance of drugs may be modified by urinary pH changes only with weak organic bases having pKa values of 7.5 - 10 and weak organic acids having pKa values of 3.0 to 7.5 (33). The clearance of weak organic acids is higher in alkaline than in acid urine, and vice versa with organic bases. The clearances of strong acids and bases are not affected by changes in pH, since they are almost completely ionized over the physiological range of urine pH.

Another major drug interaction involving the kidney is the effect of one drug on the renal tubular secretion and subsequent excretion of another drug. In general, tubular transport mechanisms exist separately for organic acids and organic bases. Organic acids will be able to

compete with other organic acids for tubular excretion. The same goes for organic bases. However, this concept may not be readily extrapolated, since organic bases have also been shown to increase urinary acid excretion (36).

Drugs which may interact by competing with tubular active transport systems include sulphonamides, thiazides, salicylates, probenecid, methotrexate, penicillins and phenylbutazone. These drugs are all organic acids; thus, they may also displace each other from plasma protein-binding sites. This makes it difficult to assess drug interactions solely by examining urinary excretion.

However, it can be assumed that this type of interaction is generally important when the kidney is mainly responsible for disposition of active metabolites of the drug to a significant extent (e.g., >20% or so). When a drug is excreted by extrarenal as well as renal pathways, a decrease in renal excretion may be compensated for by an increase in extrarenal excretion.

GUIDELINES FOR COPING WITH THE PROBLEM OF DRUG-DRUG INTERACTIONS

The mechanisms of drug-drug interactions are highly complex and may involve several simultaneous phenomena. It is also difficult to distinguish a drug interaction from all the others that alter response to therapy. The evidence is still lacking to support the validity of many of the adverse interactions reported in the literature. Pharmacokinetic interactions shown with one drug combination may not necessarily occur with other combinations involving closely related drugs (11).

There are two crucial points to keep in mind for dealing with the problem of drug interactions. First, only the more clinically significant interactions should be of concern. Second, virtually all

known adverse interactions are avoidable if the drugs are administered properly and the mechanisms of interactions are known. Knowledge of drug interactions enables a physician to prevent or minimize drug toxicity without losing the ability to simultaneously administer drugs with beneficial therapeutic effect.

SUGGESTIONS FOR PHYSICIANS

1. Take a drug history so that you know what the patient is getting from other prescribers and what OTC medications he takes as well as the drugs you prescribe for him.
2. Prescribe as few drugs as are needed to achieve a desired effect. Avoid unnecessary combinations.
3. Know the effects (both wanted and unwanted) of all the patient's drugs. The spectrum of drug interactions will often be contained within these effects. Know the slope of dose-response curves for each drug; i.e., is the drug one for which the dose doesn't matter much, or is it a drug whose dosage has to be finely tuned? It is the drug of the latter sort that will be troublesome.
4. Observe and monitor the patient for drug effects, particularly after any alteration in regimen (e.g., starting or stopping a drug). Some interactions may take weeks to appear, e.g., metabolic effects depending on drug induction. Other may appear promptly.
5. Consider drug interactions as possible cause of any unexplained change in the patient's course.
6. The prescriber should be particularly aware of the more predictable clinical drug interactions where modification of the pharmacological activity can be serious or lead to ineffective therapy, e.g., those interactions involving antihypertensive drugs, anticoagulants, anticonvulsants, oral hypoglycemic agents, cardiac glycosides,

antidepressants and cytotoxics.

7. If clinical responses are unexpected, measurement of blood levels may help to explain pharmacokinetic interactions. Consult the literature or someone who has an interest in drug interactions. But, the most appropriate response is to alter the dose of the drug until the desired effect is obtained; and if this fails, change the drug to one that theoretically will not interact.

SUGGESTIONS FOR A CLINICAL SCIENTIST FACED WITH SORTING OUT A POSSIBLE DRUG INTERACTION

1. Document all disease states and all drugs being taken, including OTC medications and alcohol.
2. Search the literature on related drugs for possible mechanisms of interactions and epidemiological studies of the clinical importance of these interactions.
3. Perform the necessary animal and then human experiments to elucidate mechanisms and determine the severity of adverse interactions.
4. The investigator's goal should include confirming or denying the importance of a drug interaction and providing guidelines for prescribers for avoiding the unwanted effects of drug interactions.

CONCLUSION

A critical examination of lists of the published drug interactions indicates that many interactions are neither scientifically valid nor clinically important. The standards of proof required to assess the validity of interactions reported in the literature must be made more vigorous. We should concern ourselves more with the clinical significance of drug interactions rather than elaborate long lists and focus

excessively on the mechanisms of unimportant interactions. Only if the clinical significance of an interaction is established should its mechanisms be investigated. For convenience, interactions can be divided into direct and indirect types. Direct interactions involve drugs having similar actions and should be predictable based on their cumulative effects. Indirect interactions involve drugs having dissimilar actions and cannot be automatically predicted. However, both types of interactions can lead to an unexpected amount of the expected effect.

REFERENCES

1. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adverse drug interactions. JAMA 220:1238-1239, 1972.
2. Martin, E.W. Hazards of Medications, 2nd edition. pp. 351-387. J.B. Lippincott, Philadelphia and Toronto, 1978.
3. Birkett, D.J, and Pond, S.M. Metabolic drug interactions. A critical review. Med.J.Australia 1:687-693, 1975.
4. Riegelman, S., Rowland, M. and Epstein, W.L. Griseofulvin-phenobarbital interactions in man. JAMA 213:426-431, 1970.
5. Binns, T.B. The absorption of drugs from the alimentary tract, lungs and skin. J.Hosp.Med. 6:133-146, 1971.
6. Barr, W.H., Adir, J. and Garrettson, L. Decrease of tetracycline absorption in man by sodium bicarbonate. Clin . Pharmacol. Ther. 12:179-184, 1971.
7. Manninen, V., Melin, J., Apajalahti, A. et al. Altered absorption of digoxin in patients given propantheline and metoclopramide. Lancet 1:398, 1973.
8. Apple, W.S. Evaluations of drug interactions. Washington: American Pharm. Assoc. 65-67, 1976.

9. Neuvonen, P.J. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs* 11:45-54, 1976.
10. Griffin, J.P. and D'Arcy, P.F. A manual of adverse drug interactions. pp. 19-21. Billing & Sons Limited, London, 1979.
11. Prescott, L.F. Clinically important drug interactions. In: *Drug Treatment*, ed: Avery, G.S., pp.236-262, ADIS Press, New York, 1980.
12. Wardell, W.M. Redistributonal drug interactions: A critical examination of putative clinical examples. In: *Drug Interactions*, ed: Morseli, P.L., Cohen, S.N. Garattini, S., pp. 123-134, Raven Press, New York, 1974.
13. Koch-Weser, J. and Sellers, E.M. Binding of drugs to serum albumin. *N.Engl. J.Med.* 294:311-316, 1976.
14. O'Reilly, R.A. The Binding of sodium warfarin to plasma albumin and its displacement by phenylbutazone. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 226:293-308, 1973.
15. Deykin, D. Warfarin therapy. *N.Engl. J.Med.* 283:801-803, 1970.
16. Sellers, E.M. and Koch-Weser, J. Potentiation of warfarin-induced hypoprothrombinemia by chloral hydrate, *N.Engl. J.Med.* 283:827-831, 1970.
17. Schrogie, J. and Solomon, N. The anticoagulant response to bishydroxycoumarin II. The effect of D-thyroxine, clofibrate and norethandrolone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 8:70-77, 1967.
18. Odell, C. Studies in kernicterus. I. The protein binding of bilirubin. *J.Clin. Invest.* 38:823-833, 1959.
19. Wishinsky, N., Glasser, E.J. and Perkal, S. Protein interactions of sulfonylureas compounds. *Diabetes* 18-25, 1962.
20. Morelli, N.F. and Melmon, K.L. Drug interactions. In: *Clinical Pharmacology: Principles in Therapeutics*, ed. Melmon, K.L. and Morrelli, N.F. pp. 982-1007. Macmillan Publishing Co., New York, 1978.

21. Bouillin, D.J. Drug interactions involving cellular transport and storage mechanisms. In: Drug Interactions, ed: Grahame-Smith, D.G. pp.57-86, University Press, Baltimore, 1977.
22. Crook, J.E. and Nies, A.S. Drug interactions with antihypertensive drugs. *Drugs* 15:72-79, 1978.
23. Stafford, J.R. and Fann, W.E. Drug interactions with guanidinium antihypertensives. *Drugs* 13:57-64, 1977.
24. Starr, K.J. and Petrie, J.C. Drug interactions in patients on long-term oral anticoagulant and antihypertensive adrenergic neurone-blocking drugs. *Br. Med.J.* 4:133-138, 1972.
25. Baldessarini, R.J. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed: Gilman, A.G., Goodman, L.S. Gilman, A. 6th edition. pp. 391-447. MacMillan Publishing Co., New York, 1980.
26. Briant, R.H., Reid, J.L. and Dollery, C.T. Interaction between clonidine and desipramine in man. *Br. Med.J.* 1:522-523, 1973.
27. Barima, Y.T. and Carruthers, S.G. Quinidine-rifampicin interaction. *N. Engl. J. Med.* 304:1466-1469, 1981.
28. Hendricks, W., McKiernan, J., Pickup, M., et al. Rifampicin-induced nonresponsiveness to corticosteroid treatment in nephrotic syndrome. *Br. Med.J.* 1:306, 1979.
29. Hansen, J.M. and Christensen, L.K. Drug interactions with oral sulphonylurea hypoglycaemic drugs. *Drugs* 13:24-34, 1977.
30. Klotz, V. and Reimann, I. Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. *N. Engl. J. Med.* 302:1012-1014, 1980.
31. Cuthbert, M.F., Greenberg, M.P. and Morley, S.W. Cough and cold remedies: Potential danger to patients on monoamine oxidase inhibitors. *Br. Med.J.* 1:404-406, 1969.
32. Nies, A.S., Shand, D.C. and Wilkinson, C.R. Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin. Pharmacokinetics* 1:135-155, 1976.

33. Dollery, C.T. and Brodie, M.J. Drug interactions. J. Roy. Coll. Phys. Lond. 14:190-196, 1980.
 34. Azarnoff, D.L. and Hurwitz, A. Drug interactions. Pharmacol. for Physicians 4:1-7, 1970.
 35. Sjoqvist, F. Interaction between monoamine oxidase (MAO) inhibitors and other drugs. Proc. Roy. Soc. Med. 58:967-968, 1965.
 36. Weintraub, M., Nash, T.E., Ottesen, E., et al. Uricosuric effects of niridazole. Clin. Pharmacol. Ther. 22:568-572, 1977.
-

วารสารเภสัชวิทยา

วารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ตีพิมพ์ทุก ๓ เดือน

- ท่านสมาชิกทุกท่านเป็นเจ้าของวารสาร โปรดส่งบทความทางวิชาการ ข้อเสนอแนะ หรือข้อคิดเห็น อันจะเป็นประโยชน์ต่อสมาชิก มายังคณะบรรณาธิการได้ตลอดเวลา
- สำหรับท่านที่ต้องการส่งต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร โปรดอ่านคำแนะนำสำหรับผู้เขียน เรื่องลงวารสาร ซึ่งตีพิมพ์ในวารสารทุกเล่ม
- ขอเชิญท่านสมาชิก และท่านผู้สนใจ เตรียมส่งบทความวิจัยเพื่อร่วมประชุมวิชาการประจำปีของสมาคม ซึ่งจะจัดประมาณปลายเดือนเมษายน ๒๕๒๖ สถานที่ และรายละเอียดของกำหนดการประชุมจะแจ้งให้ทราบภายหลัง

SPECIAL ARTICLE

**PHARMACOKINETICS WITHOUT EQUATIONS : FACTORS
MODIFYING DRUG EFFECTS IN INDIVIDUALS**

Ruth R. Levine

Professor of Pharmacology

Associate Dean for Graduate Biomedical Science Studies

Division of Medical and Dental Sciences

Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118

The majority of people respond to most drugs in a similar enough fashion to permit the calculation of a standard therapeutic dose of a drug. This statistically derived "average" dose, however, only represents the starting point from which to estimate the dose appropriate for a given subject. The many variables contributing to the individuality of a complex living organism, or associated with the conditions present at the time of drug administration must be considered as potentially capable of modifying the anticipated drug effect (Figure 1).

We shall be concerned here only with those factors that modify the pharmacokinetics of a drug, i.e.: the absorption, distribution, biotransformation and excretion. Factors that can alter genetically controlled rates of drug disposition in normal subjects include: age; sex; diurnal rhythms ; diet; exposure to inducing or inhibiting compounds, such as ethanol and cigarette smoking; stress; concomitant administration of other drugs, and even the simple factor of body position, e.g.; the influence on absorption of lying on the right

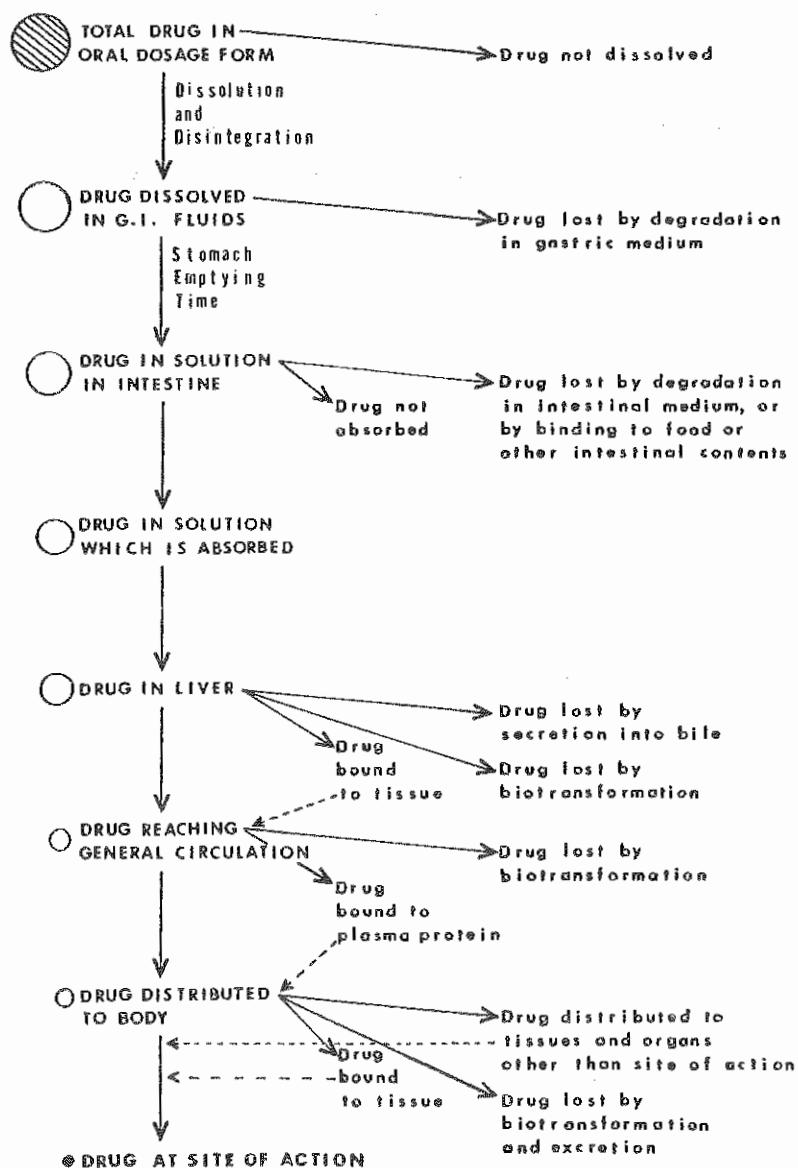


Fig. 1 Factors modifying the quantity of drug reaching a site of action after a single oral dose.

(From R.R. Levine, Pharmacology: Drug Actions and Reactions, 2nd ed., 1978, p.206. Courtesy of Little-Brown and Co., Publisher, Boston, MA.)

side versus the left side. Disease states not only introduce new factors that can modify drug response but also can change the nature and extent of the impact of the factors affecting normal subjects. In general, however, all of these factors produce quantitative, rather than qualitative change in drug response, since they affect the quantity of drug reaching a site of action and not the site of action itself.

Let us now look at the ways in which these factors affect the separate processes of absorption, distribution, biotransformation and excretion. To put the influence of these factors on drug disposition into proper perspective, we shall stress their clinical and biological significance rather than their statistical significance.

ABSORPTION

Differences in the rate and extent of absorption account in large part for the quantitative differences in response to drugs after different routes of administration. It is very likely that differences in absorption, particularly after oral administration, also account for much of the commonly observed biologic variation in responsiveness to drugs.

The rate of stomach-emptying is one of the principal factors which influence rate of absorption, since the largest portion of the oral dose of most drugs is absorbed in the upper small intestine. This is well illustrated by some of our work on the absorption of methadone (Walsh et al, 1975). Studies carried out in the intact rat show that absorption from the ligated stomach is extremely slow-the half-time of absorption of methadone being about 10 hours. This contrasts sharply with the rate of methadone absorption from the small intestine where the half-time is about 15 minutes.

That the stomach is not an important site of absorption for this basic drug, is to be anticipated from the pH partition hypothesis. But what is frequently overlooked and is contrary to established teaching, is that both the pH partition hypothesis and the stomach do not play a major role in absorption from the gastrointestinal tract regardless of the basic, acidic, or neutral nature of the drug.

For example, if we increase the pH of the gastric contents to correspond to that in the upper small intestine, we do indeed increase the rate of methadone absorption (Table 1). However,

Table 1 Effect of pH on the Gastric Absorption of
Methadone

A 100 mg dose of methadone in water or Milk of Magnesia was administered into the rat stomach occluded at the pylorus. After a 1-hr absorption period, pH and stomach methadone content were determined. The range of pH values is given. Absorption data are given as the mean $\pm$ SD.

Vehicle	pH of Stomach contents	Percent Absorbed from Stomach in 1 Hr.
Water	3.0	9.2 $\pm$ 4.9
Milk of Magnesia	6.5-9.5	29.2 $\pm$ 9.7

this rate is still markedly lower than that made possible by the relatively huge absorbing surface of the duodenum. Therefore, the rate-limiting step in absorption of most drugs given by the oral route is the gastric emptying time.

Under ordinary conditions, the rate of stomach emptying follows first-order kinetics and is relatively slow with a $t_{1/2}$ in excess of 2 hours. In addition, gastric emptying is influenced by many factors only some of which are shown in Table 2 .

Table 2 Factors Influencing the Rate of Gastric Emptying

<u>Decreased Emptying Rate</u>		<u>Increased Emptying Rate</u>
	PHYSIOLOGIC	
Solids		Liquids
Acids		Gastric Distention
Fat		Posture (Lying on Right Side)
	PATHOLOGIC	
Trauma and Pain		Gastroenterostomy
Gastric Ulcer		
Myocardial Infarction		
Migraine		
	PHARMACOLOGIC	
Anticholinergics		Metoclopramide
Ganglionic Blockers		Reserpine
Narcotic Analgesics		Anticholinesterases
Isoniazid		Sodium Bicarbonate
Aluminium Hydroxide		

Alterations in rate of gastric emptying ordinarily only affect the rate of drug absorption and not the total amount of drug absorbed from the gut. This is certainly the case for drugs that are slowly absorbed such as the digitalis glycosides. However, a decrease in the rate of absorption as a result of slower gastric emptying may produce a decrease in the intensity of drug effect, and in some cases, even a complete absence of drug effect, i.e.: effective blood concentrations may never be reached, when the absorption rate is made so slow that drug entering the body cannot offset drug being lost by elimination. This becomes clinically

significant for drugs such as propranolol which are rapidly degraded on their "first-pass" through the liver (Heagerty et al, 1981). In contrast, increasing gastric emptying rate usually increase the rate of drug absorption and the intensity of drug effect of those drugs rapidly absorbed from the gut. Increased gastric emptying rate can, however, lead to decreased bioavailability of those drug formulations requiring gastric acidity for dissolution (Romankiewicz, 1976). This problem has been noted with various digoxin preparations and tetracycline formulations. Recent studies indicate that the bioavailability of the oral formulation of chloramphenicol may be superior to the I.V. preparation-but this bioavailability is dependent on the hydrolysis of chloramphenicol palmitate to the active free drug in the acid medium of the stomach (Kauffman et al, 1981). Of course, a drug such as cimetidine which reduces the acidity of the gastric fluid can and has been shown to decrease the amount of poorly water soluble drugs that depend on an acid medium for dissolution (Somogyi and Gugler, 1982).

Given the fact that: 1) Gastric absorption accounts for little of total amount of drug absorbed; 2) Gastric emptying is sporadic and easily influenced by a host of different factors; 3) The greatest absorptive capacity resides in the small intestine; 4) Absorptive capacity of the gut resides in all sections of the small intestine; 5) Transit time through the intestine is apparently not markedly altered in the presence of food, one may legitimately ask "Why aren't all drugs, except those that are dependent on the existence of an acid medium for dissolution, given as enteric-coated preparations that would disintegrate on entering the duodenum where they would be immediately exposed to the surface with the greatest absorptive capacity and at the highest attainable concentration gradient?"

In contrast to the influence of gastric motility on drug absorption, changes in intestinal motility produce little effect on the rate

and extent of absorption until transit time through the intestine is markedly shortened by the use of laxatives or the presence of diarrhea (Table 3). For example, the use of laxatives, particularly their chronic use by the elderly, has been shown to produce clinically significant decreases in the bioavailability of digoxin and increased toxicity of other digitalis preparations as a result of excessive loss of K^+ in the stool (Cooke, 1977)

Chemically inert powders used in the treatment of diarrhea, such as kaopectate or bismuth subsalicylate, or even other drugs used as adsorbants, such as cholestyramine, can adsorb not only bacteria and toxins but also nutrients, enzymes and drugs. Such drug interactions become clinically significant when the bioavailability of antibiotics, or essential medications, such as the digitalis glycosides and the oral

Table 3 Interactions Affecting Drug Absorption

<u>Drug Affected:</u>	<u>Affected By:</u>	<u>Mechanism</u>	<u>Effect on Absorption</u>
Thyroxine	Cholestyramine		↓
Acetylsalicylic Acid	" "		↓
Warfarin	" "	Removal	↓
Chlorothiazide	" "	From	↓
Cardiac Glycosides	" "	Solution	↓
FeSO ₄	" "		↓
Vitamins B ₁₂ and K	" "		↓
Tetracycline	Mg ⁺⁺ and Al ⁺⁺⁺ Antacids	Chelation	↓
Dicoumarol	Mg (OH) ₂	Chelation	↑
Tetracycline	NaHCO ₃	↓ Dissolution	↓
Digoxin	Laxatives	↑ Intestinal Motility	↓
Digitalis Glycosides	Laxatives	↓ Absorption of K ⁺	(Digitalis Toxicity)

anticoagulants or essential vitamins, is decreased. For example, the administration of a kaolin-pectin suspension 2 hours before digoxin resulted in a 20% reduction and coadministration of the two agents produced a 62% decrease in digoxin absorption. In other studies the bioavailability of tetracycline and deoxycycline was reduced about 35% by the administration of 60 ml of a bismuth subsalicylate mixture (Feldman and Pickering, 1981). The adverse effect of these adsorbants on drug absorption can be averted, however, by selecting an appropriate time interval between doses of the antidiarrheal preparation and other medications. This is extremely important, since the physiologic changes that occur during an episode of diarrhea are so profound that they potentially could have greater effect on the gastrointestinal absorption of drugs than antidiarrheal drugs. For example, the bioavailability of digoxin tablets given to patients with diarrhea was 16% compared to 84% when given under normal conditions (Kolibash et al, 1971). It is interesting to note here, that diarrhea could be an important consideration in the therapeutics of drugs administered by routes other than oral when enterohepatic circulation plays an important role in the pharmacokinetics of the drug. For example, the plasma clearance and the fraction of the total dose lost from the G.I. tract of parenterally administered methotrexate was markedly increased in a patient with severe vomiting and diarrhea as compared to other patients (Van Den Berg, et al, 1980).

Another critical factor that affects intestinal absorption is intestinal blood perfusion, since the rate at which a drug diffuses across a biologic barrier is a function of the concentration gradient and the rate at which blood flow removes the transferred material is important to the maintenance of the gradient.

Different foods affect blood flow differently. For example, splanchnic blood flow decreases after a liquid glucose meal and

increase after a high protein meal (Romankiewicz and Reidenberg, 1978). In elderly subjects intestinal blood flow has been demonstrated to decrease by 40 to 50 per cent from that in young adults. This reduction would be expected to slow drug absorption in the gut for both passively diffused and actively transported drugs. Despite these theoretical considerations suggesting reduced rates of gastrointestinal drug absorption with age, age by itself appears to exert no significant effect on either rate or extent of drug absorption. It appears that rate of blood flow through the intestine, must be reduced more than 50% before reduction in drug absorption is notable.

The gut is a particularly important site for drug biotransformation which can take place within the intestinal lumen as a result of the exocrine secretions or the enzymic activity of the microflora, or within the gut wall itself. Drugs likely to be affected by exocrine secretions are generally not given by mouth, but until recently little attention has been directed to the metabolic changes that can influence drug absorption as a result of degradation by the gastrointestinal mucosa or the intestinal microflora (Table 4). Both phase I and phase II reactions of the gastrointestinal mucosa have been described (George, 1981). However, phase I reactions, with the exception of oxidative deamination, appear to be quantitatively unimportant in contrast to the synthetic reactions. Sulfate conjugation, in particular, limits the bioavailability of orally administered β -adrenergic agents and probably accounts for the great individual variability in absorption of the agents. Glucuronide conjugation is also an important factor in the poor availability of ethinylestradiol.

In the case of the reactions carried out by the microflora, it would appear that both hydrolysis and some special synthetic processes play significant roles in drug absorption as noted in

Table 4 Biotransformation Occurring in the Gut Wall

<u>Reaction</u>	<u>Substrate</u>
<u>Phase I</u>	
Oxidation - Microsomal	Flurazepam
Oxidation - Non-Microsomal	Ethyl Alcohol
	Tyramine
Hydrolysis	Acetylsalicylic Acid
	Pivampicillin
<u>Phase II</u>	
Acetylation	Hydrazaline
	Isoniazid
	PAS
Sulfate Conjugation	Isoproterenol
	Isoetharine
	Terbutaline
Methylation	Isoproterenol
Glucuronidation	Estriol
	Estrone

their decreased bioavailability or increased toxicity when the activity of the microflora are inhibited by antibacterial agents.

For example, a decrease in the entero-hepatic cycling of methotrexate can be brought about by inhibiting the drug metabolizing activity of the microflora, and a clinically significant increase in the toxicity of anticoagulants can occur as a result of a decrease in the production of vitamin K by microflora that are inhibited by drugs such as sulfonamides and broad spectrum antibiotics (Forick et al, 1967).

BIOTRANSFORMATION

We are, of course, all aware that changes in the rate of drug biotransformation play a major role in variability in drug response, and that the activity as well as the quantity of enzymes that participate in the chemical reactions can be influenced by many factors including age, genetic abnormalities, pathologic conditions and the presence of more than one drug. The very young infant, for example, may be significantly more sensitive than older individuals to low doses of drugs because of the immaturity of enzyme systems for drug inactivations. In the elderly, it is a general impaired ability to carry out enzymic reactions effectively that may lead to enhanced drug effect. However, because so many factors can influence drug disposition concomitantly in elderly people, it is often difficult to determine just what is responsible for altered pharmacokinetics in a particular geriatric patient. The mechanisms are frequently complex and involve more than depressed rates of biotransformation. But the fact remains that the physician needs to exercise special care to avoid toxicity when drugs are administered singly or in combination to geriatric patients-and especially when the drugs have narrow margins of safety or are essential medication.

The important role that enzyme induction may play in drug therapy has also been well recognized. Physicians are alert today to the need for monitoring and adjusting dosage in chronic drug therapy with single or multiple drugs when therapy is associated with stimulation of the microsomal enzymes involved in drug biotransformation. What has not received as much attention and is, therefore, not as well understood is the same need for caution in the use of multiple drug therapy when one of the agents inhibits an enzyme system-particularly a microsomal system (Table 5). The widespread and often uncritical use of cimetidine, a potent inhibitor of various microsomal

drug-metabolizing enzymes, affords an excellent illustration of the considerable potential for the occurrence of serious interactions in multiple drug therapy with a microsomal enzyme inhibitor (Somogyi and Gugler, 1982).

Table 5 Interactions Inhibiting Drug Biotransformation

<u>Drug Affected:</u>	<u>Affected By:</u>	<u>Effect Produced:</u>
Tyramine (from various foods)	MAO Inhibitors	
Sympathomimetic Amines (Appetite-depressing drugs; cough, cold, sinus remedies; nasal decongestants)	" "	Hypertensive Crisis
Coumarin Anticoagulants	Allopurinol	↑ Anticoagulation
	Cimetidine	
Phenytoin	Isoniazid Cimetidine	↑ Toxicity of Phenytoin

Cimetidine inhibits the biotransformation of warfarin, various benzodiazepines, phenytoin, theophylline and some β -blocking agents such as propranolol. After chronic dosing with cimetidine, for example, warfarin clearance was reduced by about 25% and prothrombin times significantly increased; diazepam, desmethyldiazepam and chlordiazepoxide plasma clearance values were reduced 43, 28 and 63%, respectively. Whereas a decrease in elimination of benzodiazepines during cimetidine dosing may not necessitate dosage changes in most patients, since benzodiazepines have a wide therapeutic concentration range, cimetidine-induced inhibition of metabolism of warfarin

can have very serious consequences. It is to be expected that a number of other drugs with narrow margins of safety which are eliminated primarily by microsomal enzyme activity, will also be adversely affected by interactions with cimetidine. Patients with already impaired liver function would be at even greater risk, since the degree of inhibition of metabolism by cimetidine is more pronounced in such patients.

It is also well-known that many drugs are rapidly biotransformed after leaving the intestinal lumen during their first passage through the intestinal mucosa and liver. For some drugs, such as morphine, this first-pass effect precludes their effectiveness by the oral route (Walsh and Levine, 1975). Although propranolol is orally effective, it also undergoes extensive first-pass hepatic metabolism after oral administration. Until recently, however, little attention was paid to the effect of enzyme inhibitors on the bioavailability of drugs such as propranolol that are cleared on first-pass through the liver after absorption from the G.I. tract. The recent demonstration that cimetidine can produce a 2 to 3-fold increase in the bioavailability of orally administered propranolol (Heagerty et al, 1981) has indicated the need for extreme care in patients on such multiple drug therapy - for what is true for propranolol may also be true for other drugs that undergo first-pass extraction. To repeat-the clinical consequences of inhibition of drug biotransformation by cimetidine as well as by other drugs will be predominantly manifested in the cases of those drugs which have a narrow therapeutic index - phenytoin, warfarin, theophylline. The interaction will lead to higher steady-state blood concentration associated with toxicity.

DISTRIBUTION

Changes in the response to drugs attributable to modifications in drug distribution are usually brought about by differences in 1) the ratio of total body water or fat to body mass, or 2) the binding capacity of non-receptor proteins. One would anticipate that obesity, for example, would profoundly alter drug distribution, since total body water and muscle mass are a smaller percentage of the total body weight in the obese compared to lean or ideal weight individuals. Extremely lipophilic substances would be disproportionately distributed into bodyweight in excess of ideal bodyweight, whereas non-lipophilic drugs would have distribution limited mainly to lean body mass. Adjustment of drug dosage in the obese individual, however, depends on the relationship between total metabolic clearance and total bodyweight. At present there is need to exert caution in prescribing doses of drugs that have narrow safety margins for the obese individual but there is no predictable framework upon which such dosage adjustments can be formulated.

In the very young infant and in the very lean individual, where body water content is a larger percentage of bodyweight, one would anticipate modifications of drug distribution quite different from those in obese individuals. Again, however, no hard rules can be set down for drug dosage adjustments, since we must remember that hepatic and renal clearance are so markedly affected by volume of distribution.

Binding of drugs to plasma proteins is commonly believed to play an important role in drug interactions, especially those involving tightly bound substances. A great deal of emphasis has been placed on the possibility of adverse drug reactions arising from competition for plasma protein binding sites. Let us see just how much of a problem such interactions pose.

It is fairly apparent that the amount of drug in the tissue compartments will depend strongly on the proportion of free drug in the plasma compartment-on the amount of drug that is available for exchange with tissues. Particularly in the case of highly bound drugs, small changes in binding would be expected to cause relatively large changes in concentration of free drug. The increase in amount of free drug, in turn, resulting in more rapid elimination and a rise in drug concentration in tissues. A decrease in the proportion of bound drug from 90 to 80%, for example, doubles the plasma concentration of free drug-but it does not double the tissue concentration. The increase in tissue concentration depends on the volume into which the newly freed drug is distributed. The greater the volume of distribution-the smaller the change in tissue concentration produced by the freed drug. Adverse drug reactions arising from competitive displacement from plasma protein binding sites are likely to occur only with those drugs with a narrow margin of safety and with a volume of distribution greater than the extracellular fluid compartment as indicated in Table 6.

Table 6 Interactions Affecting Drug Distribution by
Competition for Protein Binding Sites

<u>Drug Affected:</u>	<u>Affected By:</u>	<u>Effect Produced:</u>
Sulfonylureas	Aspirin	↑ Hypoglycemia
	Sulfonamides	↑ Hypoglycemia
Coumarin Drugs	Aspirin	↑ Anticoagulation
	Indomethicin	↑ Anticoagulation
	Clofibrate	↑ Anticoagulation
Methotrexate	Salicylates	↑ Toxicity

EXCRETION

Modifications which influence the excretion of a drug or its metabolites produce only quantitative changes in the effects of drugs, since it is only the rate of removal from the body which is affected. The kidney, as the principal organ for drug excretion, is also the site where most of these changes in rate of drug removal take place. And almost all the factors which modify the rate of urinary excretion produce a decrease in rate which, in turn, leads to an increased duration of drug action. Only when drugs are given by a route of slow-absorption, will a decrease in rate of elimination result in higher blood levels of drug and, thus, in a greater intensity of drug effect. In all instances, the persistence of effective blood levels of drug for longer periods of time, indicates the necessity of adjusting dosage schedules to avert drug accumulation and resultant toxicity.

Alterations in the rate of urinary excretion of drug may be the result of changes in the rate of either glomerular filtration, tubular reabsorption, or tubular secretion. In infants the decrease in rates of both glomerular filtration and tubular secretion is primarily responsible for their impaired ability to excrete drugs. In infants, the filtration rate is decreased because less drug is presented to the glomerulus. Not only is there less blood flowing through the immature kidney, but also the volume of distribution of drug is greater in the infant (total body water is 70% of body mass) than in the adult. Incomplete development of active transport process accounts for the decrease in rate of tubular secretion in the infant.

In the healthy subject, the traditional normal range for creatinine clearance values, which reflect the glomerular filtration

rate, changes dramatically with age; i.e., as a normal person progresses from middle to old age, the creatinine clearance declines (Rowe et al, 1976). Thus in the elderly even without overt renal disease, glomerular filtration rate declines to approximately half the value observed in normal young adults.

The influence that decreased glomerular filtration rate exerts on the overall elimination rate of a drug depends on the drug and the extent to which renal mechanisms control the drug's elimination from the body (Table 7).

Table 7 Plasma Half-Life in Altered Renal Function

	<u>Normal</u> Hrs.	<u>Anuria</u> Hrs.
Penicillin	0.5	8
Streptomycin	2.5	50-100
Chloramphenicol	2 to 3	3 to 4
Chloramphenicol Glucuronide	4	100

For drugs such as penicillin, streptomycin and digoxin whose elimination depends mainly on renal function, impairment of renal function can greatly prolong their sojourn in the body. For a drug such as chloramphenicol, which is eliminated primarily by biotransformation, impaired renal function has little effect on its duration of action. Estimates of the degree of renal dysfunction as judged by reductions in creatinine clearance form the basis for published nomographs that permit selection of appropriately lowered doses of drugs with relatively small therapeutic indices such as streptomycin and digoxin (Dettli, 1976).

Changes in the pH of the tubular urine will affect the rate of reabsorption of ionizable drugs. Changes in urinary pH may be brought about by disease, by drugs which influence the normal formation of urine, as well as by the intake of larger quantities of acids or bases, or foods which give rise to acidic or basic excretory products.

Alterations in the rate of the renal tubular secretory mechanisms affect the excretion of only those organic acids or bases, either normal metabolic products or drugs, which are transported by these processes. Decreased tubular secretion may be the consequence of interaction of drugs competing for the same secretory mechanism, or of pathologic conditions which decrease renal blood flow or impair the function of the secretory processes themselves.

In summary then, from the practical point of view, each patient is unique and this individuality is determined by factors that are both genetic and environmental. Factors may be operative simultaneously and have a variable effect on the net rate of drug disposition. Thus it may be impossible for a physician to anticipate just how a given patient will respond. Yet there is urgent need to select both the appropriate drug and dose for each patient. To achieve this goal, the physician must rely on his knowledge of the practical aspects of pharmacokinetics and on quantitative assessment of individual drug response.

REFERENCES

1. Cooke, W.T. Laxative abuse. Clin. Gastroenterol. 6:659, 1977.
2. Dettli, I. Drug dosage in renal disease. Clin. Pharmacokinet. 1:126, 1976.
3. Feldman, S. and Pickering, L.D. The relationship of diarrhea and drug therapy. Trends in Pharmacol. Sci. 2:165, 1981.

4. Frick, P.G., Riedler, A. and Brogli, H. Dose response and renewal daily requirements in vitamin K in man. *J. Appl. Physiol.* 23: 387, 1976.
5. George, L.F. Drug metabolism by the gastrointestinal mucosa. *Clin. Pharmacokinet.* 6:259, 1981.
6. Heagerty, A.M., Donovan, M.A., Castleden, C.M. et al. Influence of cimetidine on pharmacokinetics of propranolol. *Brit. Med. J.* 282: 1917-1919, 1981.
7. Kauffman, R.E., Thirumourth, M.C., Buckley, J.A., et al. Relative bioavailability of intravenous chloramphenicol succinate and oral chloramphenicol palmitate in infants and children. *J. Pediatrics.* 99:963, 1981.
8. Kolibash, A.J., Kramer, W.G., Reuning, R.H. and Caldwell, J.H. Marked decline in serum digoxin concentrations during an episode of severe diarrhea. *Am. Heart J.* 94:806, 1977.
9. Romankiewicz, J.A. Effects of antacids on gastrointestinal absorption of drugs. *Prim. Care.* 3:537-550, 1976.
10. Romankiewicz, J.A. and Reidenberg, M.M. Factors that modify drug absorption. *Rational Drug Ther.* 12:1, 1978.
11. Rowe, J.W., Andres, R., Robin, J.D., et al. The effect of age on creatinine clearance in man; a cross-sectional and longitudinal study. *J. Gerontol.* 31:155, 1976.
12. Somogyi, A. and Gugler, R. Drug interactions with cimetidine. *Clin. Pharmacokinet.* 7:23, 1982.
13. Van Der Berg, H.W., Murphy, R.F. and Kennedy, D.G. Rapid plasma clearance and reduced rate and extent of urinary elimination of parenterally administered methotrexate as a result of severe vomiting and diarrhea. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 4:47, 1980.
14. Walsh, C.T. and Levine, R.R. Studies of the enterohepatic circulation of morphine in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 195:303, 1975.
15. Walsh, C.T., Levine, R.R. and Squires, C. The gastrointestinal absorption of methadone in the rat. *Drug Metab. Dispos.* 3:525, 1975.

อภินันทนาการ

จาก

บริษัท **SK&F**

โทร. 25141 21-30

ผู้แทนจำหน่าย

Tagamet

Dyazide

Stelazine

Stelabid

Troph-Iron

Feospan

Fefol

Histryl

Pragmatar

Eskornade

บทบรรณาธิการ

นโยบายการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา

วารสารเภสัชวิทยาปีที่ ๔ ฉบับที่ ๑ ซึ่งออกล่าช้ากว่ากำหนดมาหลายเดือนนี้ เป็นผลงานชิ้นแรกของคณะบรรณาธิการชุดปัจจุบัน ซึ่งเริ่มดำเนินงานจากเดือนกรกฎาคมเป็นต้นมา เนื่องจากการเริ่มทำงานใหม่จึงมีอุปสรรคและปัญหาอยู่หลายประการทีเดียว แต่เราก็มีความมั่นใจว่าจะสามารถออกวารสารได้ครบตามจำนวนและทันตามกำหนดในระยะต่อไป ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความร่วมมือจากท่านสมาชิกทุกท่านในการส่งเรื่องมาตีพิมพ์ในวารสารด้วย ในโอกาสนี้ผู้เขียนซึ่งรับทำหน้าที่บรรณาธิการ จึงใคร่ขอเสนอข้อคิดเห็นเกี่ยวกับนโยบายการจัดทำวารสารและแยกแยะปัญหาบางประการซึ่งมีอยู่ โดยหวังว่าจะช่วยให้ท่านสมาชิกเข้าใจว่าเรากำลังทำอะไรอยู่ และเราจะช่วยกันได้อย่างไร เพื่อให้วารสารของเราออกได้ตามกำหนดและมีมาตรฐานดังที่เรามุ่งหวัง

คณะบรรณาธิการ

การที่คณะบรรณาธิการชุดใหม่เริ่มรับงานประมาณเดือนมิถุนายน-กรกฎาคม (หลังการประชุมประจำปี) ทำให้การดำเนินงานจัดทำวารสารไม่ต่อเนื่อง และทำให้การออกวารสารฉบับที่ ๑ ล่าช้า ถ้าไม่มีการแก้ไข ก็จะทำให้มีปัญหาลักษณะนี้ทุกครั้งที่เปลี่ยนบรรณาธิการวารสาร แนวทางที่อาจแก้ไขต่อไป ได้แก่การกำหนดให้คณะบรรณาธิการชุดเดิมออกวารสารฉบับที่ ๑ ของปีใหม่ด้วย ก่อนการประชุมประจำปีหรืออีกแนวทางหนึ่งการเปลี่ยนบรรณาธิการและ/หรือ ผู้จัดการวารสารไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนไปตามการเปลี่ยนคณะกรรมการบริหารสมาคม แต่จะเปลี่ยนเวลาใดก็ได้ (หรือไม่เปลี่ยนก็ได้) ความดีของคณะกรรมการบริหาร รายละเอียดในเรื่องนี้คงเกี่ยวข้องไปถึงการแก้ไขกฎของสมาคมในระยะต่อไป

สำหรับคณะบรรณาธิการชุดปัจจุบันได้เลือกจาก ๑๓ ภาควิชา รวม ๒๐ คน โดยอาศัยการติดต่อประสานงานที่สะดวกและสาขาวิชาที่แต่ละคนสนใจหรือมีประสบการณ์เป็นสำคัญเพื่อให้มีผู้อ่านเรื่องที่ตีพิมพ์ครบตามสาขาย่อยของวิชาเภสัชวิทยา ซึ่งได้กำหนดไว้ ดังนั้น บทความที่ได้รับแต่ละเรื่องจะมีคณะบรรณาธิการซึ่งอยู่ในสาขานั้น ๆ อ่านอย่างน้อย ๒ คน แล้วบรรณาธิการจะสรุปข้อเสนอแนะและ/หรือ คำตอบรับถึงผู้เขียน เพื่อพิจารณาก่อนที่จะพิมพ์ในแบบฟอร์มที่ต้องการและตีพิมพ์ในวารสารตามลำดับ

เรื่องที่ตีพิมพ์

ในระหว่างที่ผ่านมาสมาชิกจำนวนไม่น้อยทีเดียวที่แสดงว่ายังไม่พอใจต่อคุณภาพของวารสารเกษขวิทยา แต่เรื่องนี้ก็คงจะเป็นที่ยอมรับกันว่าเป็นปัญหาซึ่งทั้งฝ่ายคณะบรรณาธิการและสมาชิกทุกคนจะต้องร่วมมือกัน การขาดเรื่องที่มีคุณภาพเป็นปัญหาที่สำคัญของวารสารที่ตีพิมพ์ใหม่ทุกเล่ม และเป็นปัญหาของวารสารเกือบทุกเล่มในประเทศไทย (1) แต่ผู้เขียนเชื่อว่าเรื่องนี้จะไม่เป็นปัญหาหลังจากที่เราออกวารสารได้อย่างสม่ำเสมอในโอกาสต่อไป

คุณภาพของเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารมีผลต่อเนื่องเป็นวงจรที่น่าสนใจ เช่น ถ้าเราได้รับตีพิมพ์เรื่องอะไรก็ได้ เพื่อให้ครบเล่ม โดยไม่พิจารณาถึงคุณค่าให้ดี เราอาจได้ปริมาณเรื่องมากพอ แต่ก็จะได้เรื่องชนิด "อะไรก็ได้" นั้นเป็นส่วนมาก เพราะผู้เขียนบางคนก็พิจารณาเห็นว่าวารสารของเราคุณภาพไม่ดีพอ เขาก็จะไม่ส่งเรื่องให้ ในอีกมุมหนึ่ง การพิจารณาอย่างเล็งผลเลิศเกินไปโดยหวังจะตีพิมพ์เฉพาะเรื่องที่เขียนได้อย่างละเอียด ลึกซึ้ง หรือก้าวหน้าทันกับงานวิจัยที่กำลังดำเนินอยู่ เราก็จะได้รับเรื่องเช่นนั้นน้อยมาก จนทำให้การออกวารสารล่าช้าไม่ทันกำหนด เมื่อวารสารออกช้า ผู้ที่จะส่งเรื่องก็ยิ่งลังเลใจว่าควรส่งหรือไม่ เลยยิ่งทำให้ไม่มีเรื่องพอที่จะตีพิมพ์ เมื่อพิจารณาทั้งสองด้านแล้ว ผู้เขียนคิดว่าเราควรเลือกเดินทางสายกลาง กล่าวคือเราจะเปิดขอบเขตของเรื่องที่จะรับตีพิมพ์ให้กว้างขึ้น ในขณะเดียวกัน เราก็จะจำแนกประเภทของเรื่องและกลั่นกรองเพื่อให้สมาชิกได้รับประโยชน์จากเรื่องที่ตีพิมพ์ตามสมควร ขอบเขตของเรื่องที่จะตีพิมพ์ได้กำหนดไว้แล้วใน "คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร" ซึ่งตีพิมพ์ในวารสารทุกเล่ม ซึ่งในเรื่องนี้ผู้เขียนใคร่ขอเสนอแนะเพิ่มเติมว่า เราน่าจะเน้นที่ รายงานวิจัย รายงานผู้ป่วย และบทความปริทัศน์ ซึ่งจะต้องมีความสมบูรณ์พอสมควร ทั้งในด้านรูปแบบ (ครบตามที่กำหนดไว้ เช่น มีบทคัดย่อ มีการอ้างอิงและรายการเอกสารอ้างอิงอย่างถูกต้อง ฯลฯ) และในด้านเนื้อหา (ให้ความรู้ใหม่ หรือสรุปความรู้ความเข้าใจในเรื่องนั้น ๆ ได้อย่างถูกต้อง แม่นยำ และก้าวหน้า ฯลฯ) ส่วนบทความประเภทอื่น ๆ เราคงจะไม่กำหนดรูปแบบตายตัวลงไปเลยทีเดียว แต่จะพิจารณาเป็นราย ๆ ไป ว่าเหมาะสมและให้ประโยชน์ต่อผู้อ่านเพียงใด

สำหรับปัญหาว่าเราจะสามารถจัดเรื่องในแนวใดแนวหนึ่งไว้ในเล่มเดียวกัน หรือเราจำเป็นจะต้องลงเรื่องให้ครบทุกประเภทในแต่ละเล่มหรือไม่นั้น ยังไม่ใช่ปัญหาสำคัญในตอนนี้ เราคงจะหาไปเท่าที่ปัจจัยต่าง ๆ จะอำนวยให้ ที่สำคัญซึ่งผู้เขียนใคร่ขอเน้นอีกครั้งก็คือ นอกจากคณะบรรณาธิการทุกคน ซึ่งมีหน้าที่ช่วยกันเขียนเรื่อง หรือหาเรื่องตามที่เราต้องการและอ่าน-แก้ไขเรื่องที่ส่งมาตีพิมพ์แล้ว ท่านสมาชิกทุกท่านน่าจะมีส่วนร่วมในการเขียนบทความดังกล่าวมาแล้วด้วย เพื่อวารสารของเราจักได้มีเรื่องที่มีคุณภาพและมีเรื่องต่าง ๆ อย่างกว้างขวาง ท่านคงไม่ต้องการเห็นวารสารของเรามีแต่คนเขียนหน้าเก่า ๆ อยู่เพียง ๒-๓ คน มิใช่หรือ

การเตรียมต้นฉบับ

สำหรับการเตรียมต้นฉบับ ซึ่งได้ให้รายละเอียดไว้แล้วในคำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร ในที่นี้ใครจะขอเน้นเพิ่มเติมอีก ๒ เรื่อง คือเกี่ยวกับเรื่องย่อ (SUMMARY) และการอ้างอิงเอกสารอ้างอิง (REFERENCES) ในรายงานวิจัย รายงานผู้ป่วย บทความปริทัศน์ และบทความทั่วไป ซึ่งเป็นเรื่องทางวิชาการ เราต้องการให้มีเรื่องย่อเป็นภาษาอังกฤษ (ไม่ว่าต้นฉบับจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ) เพื่ออย่างน้อยที่สุดผู้อ่านและผู้รับวารสารในต่างประเทศจะได้ประโยชน์จากเรื่องย่อนั้น ๆ ส่วนเรื่องย่อภาษาไทยคงไม่จำเป็น เพราะผู้อ่านที่ต้องการอ่านเรื่องย่อคงจะใช้ประโยชน์จากเรื่องย่อภาษาอังกฤษได้อยู่แล้ว

การอ้างอิงเอกสารอ้างอิงเป็นส่วนสำคัญมากของบทความทางวิชาการ ผู้อ่านที่มีประสบการณ์และคณะกรรมการวารสารที่พิถีพิถันจะมองที่การอ้างอิงเอกสารและรู้ได้ทันทีว่าผู้เขียนบทความนั้น ๆ มีประสบการณ์ในการเขียนมากน้อยเพียงใด ถ้ามีการเขียนผิด ๆ ถูก ๆ หรือมีหลายรูปแบบปนเปกันไปหมด บทความและวารสารนั้น ๆ ก็จะถูกคัดออกต่อไป ความจริงมีวิธีการเขียนเอกสารอ้างอิงอยู่บนสิบวิธีและไม่มีวิธีไหนถูกหรือผิด เพียงแต่เราจะใช้วิธีใดซึ่งสะดวกและให้ประโยชน์ได้ดี เราก็ใช้วิธีนั้นให้สม่ำเสมอเท่านั้น วารสารเราได้กำหนดให้ใช้เอกสารอ้างอิงระบบตัวเลขอยู่ในวงเล็บหลังข้อความที่กล่าวถึงหรือหลังชื่อผู้วิจัยที่อ้างอิง และเรียงตามลำดับการอ้างอิงในเนื้อเรื่อง

ในปี ๑๙๗๗ American National Standard Institute (ANSI) และคณะกรรมการวารสารทางวิทยาศาสตร์การแพทย์หลายฉบับได้ประชุมกันที่เมือง Vancouver, Canada เพื่อกระตุ้นให้วารสารต่าง ๆ ใช้รูปแบบเอกสารอ้างอิงให้เหมือนกัน เรียก "Vancouver style" ซึ่ง Index Medicus ได้เปลี่ยนไปใช้วิธีดังกล่าว เริ่มจากปี ๑๙๘๐(2) ระบบดังกล่าวได้ตัดเครื่องหมายและจุดหลังอักษรย่อและหลังชื่อย่อของวารสารออกไป และเขียนเดือนและปีของวารสารอยู่หลังชื่อของวารสาร อย่างไรก็ตามวารสารจำนวนมากยังไม่เปลี่ยนไปใช้วิธีดังกล่าวและเราก็จะยังไม่เปลี่ยนเช่นกัน

รายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับข้อควรคำนึงและวิธีการเขียนบทความทางวิชาการประเภทบทความวิจัย รายงานผู้ป่วย บทความปริทัศน์ ฯลฯ โปรดดูจากเอกสารอ้างอิง (3,4)

การจัดการ

ในวาระปี ๒๕๒๓-๒๕๒๔ ค่าใช้จ่ายสำหรับทำวารสาร ๖ ฉบับ ๆ ละ ๓๐๐ เล่ม รวมเป็นเงินประมาณ ๓๐,๐๐๐ บาท (รายงานประจำปีของชมรมปี ๒๕๒๓ และ ๒๕๒๔) คณะบรรณาธิการชุดปัจจุบัน และทางผู้จัดการวารสาร มีเป้าหมายจะออกวารสารปีละ ๔ ฉบับ ๆ ละ ๓๐๐ เล่ม โดยประมาณค่าใช้จ่ายไว้ปีละประมาณ ๓๕,๐๐๐ บาท ค่าใช้จ่ายดังกล่าวทางสมาคมให้งบสนับสนุนปีละ ๒๐,๐๐๐ บาท ส่วนที่เหลือเราหวังว่าจะได้รับจากค่าสมาชิกจากต่างประเทศและค่าโฆษณาในวารสาร ซึ่งในประการหลังนี้เราก็ต้องการความช่วยเหลือจากท่านสมาชิกด้วย เป็นอย่างยิ่ง

การบอกรับวารสารภายในประเทศเท่าที่ผ่านมายังไม่กว้างขวางมากนัก และส่วนใหญ่มักจะเป็นการขอเป็นวิทยาทาน (ห้องสมุดและโรงพยาบาลต่าง ๆ) ซึ่งเราก็คงจะต้องดำเนินนโยบายแจกฟรีเช่นนั้นอยู่ต่อไป (ประมาณ ๒๐๐ รายการ) เพราะถือว่าเป็นการเผยแพร่ผลงานของสมาคม และเป็นการบริการประชาชนด้วย

ปัญหาการพิมพ์และรูปเล่มของวารสาร ทางผู้จัดการได้เปลี่ยนรูปแบบใหม่ทั้งหมด แต่เรายังจะใช้ระบบพิมพ์ดีดและทำออฟเซตต่อไปเหมือนเดิม ซึ่งถ้าเราพิถีพิถันมากพอด้วยวิธีการดังกล่าว ก็สามารถทำให้วารสารถูกต้อง สวยงาม น่าอ่าน และมีคุณค่าได้โดยไม่จำเป็นต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มจากการเรียงพิมพ์ ผลงานเล่มแรกนี้และเล่มต่อ ๆ ไป เป็นอย่างไรบ้าง เราหวังว่าจะได้รับคำติชมจากท่านผู้อ่าน เพื่อปรับปรุงให้ดีขึ้นต่อไป

สรุปนโยบายและเป้าหมาย

มีการอภิปรายกันพอสมควรในการประชุมคณะกรรมการบริหารสมาคมว่าสมควรหรือไม่ ที่วารสารจะตีพิมพ์เฉพาะเรื่องที่เป็นภาษาอังกฤษ เพื่อดึงให้วารสารเป็นที่ยอมรับของต่างประเทศและถูกอ้างถึงใน Index Medicus และ Current Content ในที่สุด แต่เรื่องนี้ไม่มีข้อสรุป มีเหตุผลอยู่หลายข้อ ซึ่งทำให้คิดว่าไม่น่าจะจำกัดตีพิมพ์เฉพาะเรื่องภาษาอังกฤษ เช่น

๑. วารสารเรายังมีสมาชิกจำกัดและมีเรื่องที่ตีพิมพ์อยู่ในวงแคบ มีเรื่องที่ส่งมาให้พิจารณายังไม่มากพอที่จะเลือกได้ การจำกัดดังกล่าวอาจทำให้ไม่มีเรื่องพอและทำให้ผู้ออกวารสารล่าช้าหรือไม่ครบตามจำนวน

๒. ถึงแม้เราจะมีเป้าหมายในการยกมาตรฐานของวารสารจนเป็นที่ยอมรับของต่างประเทศ แต่ในขณะเดียวกัน เราก็ควรจะมียุทธศาสตร์ในการให้บริการแก่สมาชิกและประชาชนโดยทั่วไปด้วย บทความภาษาไทย เช่น บทความปริทัศน์ที่ดี จะมีประโยชน์มากสำหรับผู้อ่านที่ต้องการติดตามความรู้และความก้าวหน้าในด้านที่สนใจ

๓. ถ้าเรามีบทความภาษาอังกฤษที่มาตรฐาน การมีบทความภาษาไทย (ซึ่งมีเรื่องย่อภาษาอังกฤษ) อยู่ด้วยในวารสาร ไม่น่าจะเป็นเหตุให้ไม่เป็นที่ยอมรับของต่างประเทศ

ผู้เขียนตกลงใจรับทำหน้าที่บรรณาธิการวารสารเภสัชวิทยา เพราะมองเห็นว่ามีทางที่เราจะทำให้วารสารมีคุณภาพดีขึ้นได้ มีทางที่เราจะได้รับเรื่องจำนวนมากจากทั้งต่างประเทศและภายในประเทศ เช่น จากผู้บรรยายในงานประชุมเภสัชวิทยาประจำภาคพื้น ๆ ครั้งที่ ๓ และจากอาจารย์ของเราเองที่กำลังกระตือรือร้นที่จะสร้างผลงานทางวิชาการ ผู้เขียนเชื่ออยู่เสมอว่าการที่เราจะมาช่วยกันสร้างวารสารของเราให้ได้มาตรฐาน ในที่สุดผลดีนั้น ๆ ก็จะเป็นของสมาคมโดยรวม และของสมาชิกแต่ละคน ทั้งในด้านชื่อเสียงและหน้าที่การงานด้วย โดยมีมือของเรา และโดยความร่วมมือจากทุก ๆ ท่าน เราน่าจะบรรลุถึงจุดหมายของเราได้ และความหวังที่จะเห็นวารสารของเรามีชื่ออยู่ใน Index Medicus และ Current Content ก็คงจะไม่นานเกินรอ แต่ประการสำคัญที่สุดในตอนนี้ก็คือ เราทุกคนต้องช่วยกันอย่างจริงจัง

ขอขอบพระคุณมาล่วงหน้าในความร่วมมือด้วยดีจากทุกท่าน

บพิตร กลางกัลยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

เอกสารอ้างอิง

1. รายงานการประชุมสังสันพันธ์บรรณาธิการวารสารวิทยาศาสตร์ สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ๒๒ ตุลาคม ๒๕๒๔
2. Change of Index Medicus Citation Format, Index Medicus 1980,
3. บพิตร กลางกัลยา, ชาญชัย ชรากร, ภาสิต พานิชยานนท์. การเขียนบทความทางวิชาการเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร. วชิรสารเสนารักษ์ ๓๔ : ๑๖๕-๑๗๐, ๒๕๒๔.
4. คู่มือการเตรียมบทความและรายงานทางวิทยาศาสตร์เพื่อตีพิมพ์ในวารสาร โดยคณะอนุกรรมการกลุ่มบรรณาธิการวารสารวิทยาศาสตร์ สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ๒๕๒๒.

อภินันทนาการ

จาก

ฟาร์อีสต์ ฟาร์มาซูติคอล

โทร. 2825612

ผู้แทนจำหน่าย

Moriamin Forte Capsules

Moriamin-S-2 Injection

Bislan Tablets

Debtan Tablets

Liblan S.C. Tablets

คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

วัตถุประสงค์

"วารสารเภสัชวิทยา" เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่วิชาการ ผลงานทางเภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง กับส่งเสริมการวิจัยและเสริมสร้างการติดต่อประสานงานระหว่างสมาชิกในสถาบันต่างๆ

เรื่องที่ตีพิมพ์

1. รายงานวิจัย (Original Article) เป็นรายงานผลงานวิจัยของผู้เขียนเอง ซึ่งยังไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารอื่น
2. รายงานผู้ป่วย (Case Report) เป็นรายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย ในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา
3. บทความปริทัศน์ (Review Article) เป็นการรวบรวมข้อมูลและสรุปวิจารณ์ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งอย่างละเอียด ลึกซึ้ง และก้าวหน้าในด้านนั้นๆ
4. บทความทั่วไป (General Article) อาจเป็นการสรุปความรู้ความเข้าใจในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง ซึ่งมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอน หรือต่อสมาชิกและประชาชนที่สนใจ
5. เวทีทัศน์ (Point of View) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นในสาระสำคัญทางเภสัชวิทยา หรือที่เกี่ยวข้องกับการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยา หรือการดำเนินงานของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
6. จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to Editor) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นที่เกี่ยวข้องกับการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา หรือเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ซึ่งคณะบรรณาธิการอาจพิจารณาให้ผู้ที่เกี่ยวข้องตอบข้อวิจารณ์หรือขอเสนอแนะนั้นๆ
7. วิจารณ์หนังสือ (Book Review) เป็นข้อวิจารณ์หรือแนะนำหนังสือที่ตีพิมพ์ทั้งภายในประเทศและในต่างประเทศ ซึ่งคณะบรรณาธิการเห็นว่าให้ประโยชน์ต่อผู้อ่าน
8. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทความหรือข้อคิดเห็นในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา วารสารเภสัชวิทยา หรือสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งคณะบรรณาธิการจะพิจารณาเป็นเรื่องๆ ไป

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่นๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นภายหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนสิทธิ์ทุกประการ
3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารเป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องที่ตีพิมพ์แล้ว จำนวน 25 ฉบับให้ผู้เขียนตามที่อยู่ที่ได้รับไว้

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ติดบรรทัดเว้นครึ่งบรรทัด (1½ Space) บนกระดาษขาวอย่างสัน และพิมพ์หน้าเดียว ภายในกรอบขนาด 15 x 20 cm. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิกทั้งหมด ตัวอย่างการพิมพ์ การเว้นบรรทัดและวรรคตอนต่างๆ โปรดดูจากเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ปีที่ 4 บทความที่พิมพ์มาตามรูปแบบที่กำหนดไว้ดังกล่าวแล้วจะได้รับผลการพิจารณาตีพิมพ์เร็วขึ้น

3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ปวยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน
เรื่องย่อ(SUMMARY) บทนำ(INTRODUCTION) วิธีการศึกษา(METHODS) ผลการศึกษา(RESULTS)
วิจารณ์ผล(DISCUSSION) บทสรุป(CONCLUSION) คำขอบคุณ(ACKNOWLEDGEMENT) และเอกสารอ้างอิง
(REFERENCES)
4. บทความปริทัศน์ควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ บทนำและ
เนื้อเรื่อง(ซึ่งไม่จำกัดลักษณะ) บทสรุป คำขอบคุณ และเอกสารอ้างอิง
5. บทความทั่วไป เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทบรรณาธิการ ไม่จำกัดหัวข้อการเขียน และอาจใช้
การอ้างอิงแบบบรรณานุกรม(BIBLIOGRAPHY หรือ READING LIST) ก็ได้
6. เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ระบบตัวเลขเรียงตามลำดับการอ้างอิงในเนื้อเรื่อง

การอ้างอิงเอกสารจากวารสาร ถ้ามีชื่อผู้เขียนไม่เกิน 4 คนให้เขียนชื่อทุกคน ถ้ามีชื่อผู้เขียนเกิน 4 คน
ให้เขียนชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยคำ และคณะ(et al) และให้จัดลำดับดังนี้

ชื่อสกุลผู้แต่ง, อักษรย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทย ให้เรียง ชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร
(วารสารภาษาอังกฤษให้ใช้ชื่อย่อตาม Index Medicus) เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย, ปี ดังตัวอย่าง
บพิตร กลางกัลยา. บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone.
วารสารเภสัชวิทยา 3:85-93, 2524.

Nelson, J.A. and Nechay, B.R. Interaction of ouabain and K^+ in vivo with respect
to renal adenosine triphosphatase and Na^+ reabsorption. J. Pharmacol. Exp. Ther.
176:558-562, 1971.

Anden, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K., et al. Evidence for central noradrenaline
receptor stimulation by clonidine. Life Sci. 9:513-523, 1970.

การอ้างอิงหนังสือทั้งเล่มจัดลำดับดังนี้

Costa, E. and Trabucchi, M. Editors: Neural Peptides and Neuronal Communication.
Advance in Biochemical Psychopharmacology, Volume 22, Raven Press, New York, 1980.

การอ้างอิงบทในหนังสือจัดลำดับดังนี้

Jaffe, J.H. and Martin, W.R. Opioid analgesics and antagonist. In: The Pharmacol-
ogical Basis of Therapeutics, 6th edition, ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and
A. Gilman, pp. 494-534, MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.

7. ตาราง และ/หรือรูปประกอบการตีพิมพ์พร้อมคำอธิบาย ควรพิมพ์อยู่ในเนื้อเรื่องตามตำแหน่งที่ต้องการ รูปเขียน
ควรเขียนด้วยหมึกอินเดียนบนกระดาษขาวอย่างดี รูปถ่ายควรเป็นรูปขาวดำบนกระดาษอย่างเรียบ ทั้งตาราง
รูป และคำอธิบายควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด 1 หน้าของวารสารได้โดยตรง (ไม่เกิน
15 x 20 cm.) ตาราง และ/หรือรูปซึ่งนำมาจากผลงานที่ตีพิมพ์แล้วจะต้องอ้างอิงแหล่งที่มาด้วย

การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับจำนวน 2 ชุด ต่อคณะบรรณาธิการได้ทุกคน หรือจะส่งทางไปรษณีย์ถึงบรรณาธิการ
พ.ต. บพิตร กลางกัลยา ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400
บรรณาธิการจะส่งคำตอบรับ และ/หรือข้อเสนอแนะในการแก้ไขต้นฉบับมายังผู้เขียน ซึ่งในการนี้ให้มีการแก้ไข
ผู้เขียนอาจแก้ไขตามคำแนะนำ หรืออธิบายยืนยัน หรือเขียนเพิ่มเติมตามที่เห็นสมควร แล้วส่งคืนยังคณะบรรณา-
ธิการโดยด่วน เพื่อพิมพ์ตามรูปแบบและตีพิมพ์ในวารสารต่อไป

(ขนาดกรอบ 15 x 20 cm.)

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Published Quarterly

Aims and Scope

Thai Journal of Pharmacology publishes (within 4 months of acceptance) the article in all branches of pharmacology. Papers of the related biomedical sciences will also be considered for publication. Authors need not be members of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Call for Papers

The Editors will be pleased to receive contributions from authors for editorial consideration and rapid publication. Manuscript will be reviewed by the editorial board or the invited referee; the author will be notified of any change or suggestion for modification before the final typing and publication.

Manuscripts

Manuscripts will be classified as original article, case report, review article, general article, point of view, letter to editor, book review, and editorial; the language can be Thai or English. The original article, case report, and review article must contain a SUMMARY in English. References should be given as numbers in order of citation in the text, not in alphabetical order. Tables and figures, including footnotes, should be in the size not larger than 15 x 20 cm. Two copies of the manuscript should be sent to Borpit Klangkalya, Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thailand.

Subscription

Subscribers in Thailand	60 Baht/Year
Subscribers outside Thailand	U.S. \$20.00 /Year
	U.S. \$35.00 /2 Years

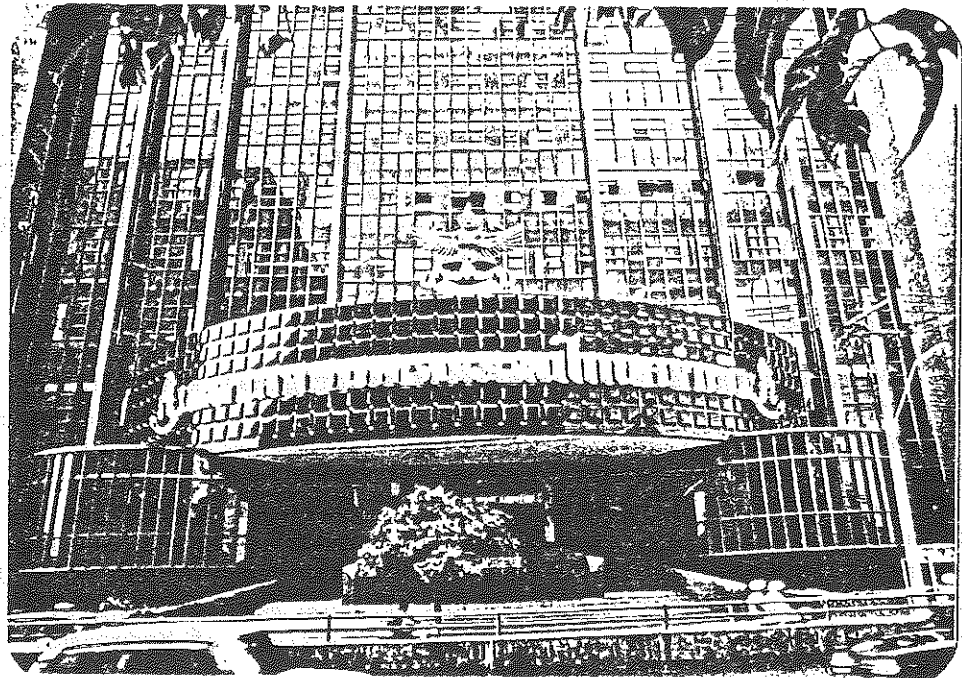
Prices include surface mail postage.

Please send subscription request and make cheque or money order payable to: Chainarong Cherdchu, Manager, Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thailand.

CONSTRUCTION & DEVELOPMENT

ก้าวใหม่ ก้าวไกล

ก้าวเข้าไปใน..



ธนาคารนครหลวงไทย

อภิธานศัพท์

จาก

ทางหุ้นส่วนจำกัด โอสก

๒๑๑๕ ถนนรามคำแหง กรุงเทพฯ ฯ

โทร. ๓๑๔๗๐๓๘

๓๑๔ ๖๒๕๘

Thai Japan Distributors Co., Ltd.

บริษัท ไทย-แจแปน
ดิสทริบิวเตอร์ จำกัด

D.T.C. House 176 Soi Phong Wet Anusorn
Sukhumvit Road (64), Bangkok, Thailand
P.O. Box 2673

Telephone : 311-1371 (6 Lines)
Cable : YAKUGYO BANGKOK
Telex : DITRACO TH 2087

ผู้จำหน่ายเวชภัณฑ์ที่แพทย์ในโรงพยาบาลทั่วประเทศ

นิยมใช้รักษาผู้ป่วย

- | | |
|---------------------|--|
| MAGTACID SUSPENSION | - Antacid + Dimethicone |
| CALFERMIN-C TABLET | - Anti-anemic agent with
Ferrous fumarate |
| SATIBON TABLET | - The perfectly Vitamin
for pregnancy |
| MERCEDIN TABLET | - A complete remedy for
cold symptom |
| DESPA INSTANT SYRUP | - Brand of Colistin
Sulfate for diarrhea |

176 ซอยพงษ์เวชอนุสรณ์ ถนนสุขุมวิท (64) พระโขนง กทม.

โทร. 3111371-6

คุณหมอจะแน่ใจว่า ได้วิตามินที่ครบถ้วน
ดังที่ระบุไว้ในฉลาก ถ้าคุณหมอใช้
วิตามินรวม ของลีสมการแพทย์ เพราะมี
วันหมดอายุยาแจ้งไว้ทุกรุ่น

รสหวาน กลิ่นผิวส้ม รับประทานง่าย

Mulvitin Syrup

วิตามินรวมสำหรับเด็กชนิดน้ำ

Mulvitin Drop

วิตามินรวมชนิดหยด
สำหรับเด็กเล็ก

Mulvitin Tablet

วิตามินรวมสำหรับเด็ก
ชนิดเคี้ยว รสหวาน กลิ่นหอม



บริษัท ลีสมการแพทย์ จำกัด

27/2 ถนนพญาไท กรุงเทพมหานคร
โทร. 2453391-3, 2454579, 2454589

New from Riker

PULMADIL

Give them Pulmadil because...

Pulmadil is quickly inactivated by the body. It has little tendency to accumulate in the blood even in circumstances where the patient might overuse the inhaler.

Pulmadil Inhaler relieves bronchospasm very fast indeed—studies have shown that relief begins within one minute, with full benefit of treatment achieved after just five minutes.

Pulmadil Inhaler has no measurable effect on the heart at normal dosage, and no significant cardiac effects are apparent even at many times the recommended dose. The margin of safety with *Pulmadil* is such that cardiac stimulation is not apparent until doses representing gross overuse are reached.

Pulmadil Prescribing Information

Composition:

PULMADIL Inhaler contains a suspension of Rimiterol Hydrobromide 10 mg/ml. Each valve depression releases 250 mcg of Rimiterol Hydrobromide.

Indications:

For the acute relief of bronchial asthma and bronchospasm occurring in bronchitis and other bronchopulmonary conditions.

Dosage :

Each valve actuation releases 250 mcg PULMADIL. 1 or 2 inhalations should provide relief. This treatment should not be repeated in less than one hour. Not more than 8 treatments should be taken in any 24 hour period except on the advice of a physician.

PULMADIL should be administered to children only under the supervision of a responsible adult.

Side Effects:

No side effects of any significance have been reported.

Precautions:

Care should be taken in the presence of hyperthyroidism, Cardiovascular, and other sympathomimetic drugs. If a previously adequate dose of PULMADIL becomes ineffective in relieving asthma, the patient should again consult his doctor.

Pregnancy:

Although no teratogenic effects have been observed in animal experiments care with PULMADIL as with all drugs, is recommended in the first trimester of pregnancy.

Adverse Reactions:

No major adverse reactions have been reported.

Presentation:

Metered dose aerosol containing 400 doses supplied with disposable plastic mouth piece and cap. Further information is available on request from Riker Laboratories Australia Pty. Ltd., 9-15 Chlivers Road, Thornleigh, 2120, Australia.

ผู้แทนจำหน่าย

บริษัท เอ. เอฟ. ที. จำกัด

38 ซอย 69 ถนนสุขุมวิท คลองตัน พระโขนง
กรุงเทพมหานคร โทร. 3920001-6