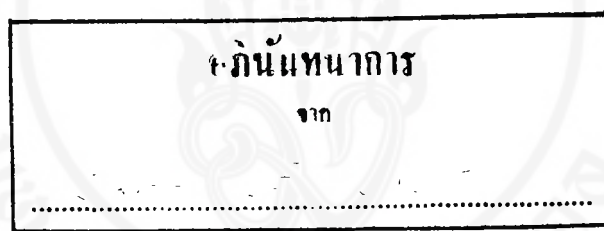


15 NOV 1992

**INDUCTION OF HEPATIC DRUG-METABOLIZING
ENZYMES BY PROBENECID IN RATS**

ARANYA JARUSUTTIRUX

๒



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE
OF MASTER OF SCIENCE
(PHARMACOLOGY)**

**IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
1992**

20244

เริ่มให้โปรเบเนซิดและในวันที่ 4 ของการทดลองแต่ไม่สามารถยับยั้งได้ด้วย cycloheximide ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมโดยการบริโภคนยา เช่นเดียวกับ actinomycin D จากการศึกษาจุลศาสตร์ของเอ็นไซม์ทำให้ทราบว่าเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่ในปฏิกิริยา aminopyrine N-demethylation ในหนูปกติ และหนูซึ่งได้รับโปรเบเนซิดเป็นเอ็นไซม์เดียวกัน ลักษณะของการเหนี่ยวนำเอ็นไซม์โดยยาโปรเบเนซิดนี้มีความคล้ายกันกับ phenobarbital เนื่องจากพบข้อมูลสนับสนุนคือ (1) โปรเบเนซิด สามารถเหนี่ยวนำให้ SER ภายในเซลล์ตับเพิ่มมากขึ้น (2) ระยะเวลาที่ใช้ในการทำให้เกิดการเหนี่ยวนำสูงสุดและระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาใกล้เคียงกัน (3) จากการศึกษาทางจลนศาสตร์ ค่า K_m และ V_{max} ของเอ็นไซม์มีการเปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่เหมือนกัน

การศึกษาในสัตว์ทดลองสามารถสนับสนุนผลการศึกษาในหลอดทดลอง โดยพบว่าโปรเบเนซิดขนาด 600 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมโดยทางปาก วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 5 วัน สามารถลดผลการออกฤทธิ์ของยากลายกล้ามเนื้อ zoxazolamine ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมโดยการฉีดเข้าช่องท้องของหนูได้ การทดลองนี้ได้ผลเช่นเดียวกับผลการทดลองในคนซึ่งเคยมีรายงานมาแล้วดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่าโปรเบเนซิดมีความสามารถในการเหนี่ยวนำเอ็นไซม์ที่ทำลายยาของตับในหนูได้

Thesis Title Induction of Hepatic Drug-Metabolizing
 Enzymes by Probenecid in Rats

Name Aranya Jarusuttirux

Degree Master of Science (Pharmacology)

Thesis Supervisory Committee

 Amnuay Thithapandha, Ph.D.

 Krongtong Yoovathaworn, Ph.D.

 Kittima Sriwatanakul, Ph.D.

Date of Graduation 17 August B.E. 2535 (1992)

ABSTRACT

The inductive effect of probenecid on hepatic drug-metabolizing enzymes in the rats has been studied both *in vivo* and *in vitro*. The model drugs used in this study are aminopyrine, aniline and p-nitroanisole. It was found that probenecid induced the activities of both aminopyrine N-demethylase and p-nitroanisole O-demethylase. Probenecid at 600 mg/kg, PO, twice daily for 5 days was found to produce maximum increase in the activities of both enzymes. The increased aminopyrine N-demethylase activity was prevented by prior administration (2 hr) of actinomycin D (0.1mg/kg, IP, at day 1 and 4) but not by cycloheximide (2 mg/kg, IP, at day 1 and 4). The inductive effect of aminopyrine N-demethylase reached its maximum in 4 days and declined to normal in about 5 days after cessation of the

drug. Kinetic studies provided support for the concept that the enzymes from both the normal and probenecid-treated livers were the same. However, this schedule of probenecid pretreatment had no effect on aniline hydroxylase activity. The nature of hepatic drug-metabolizing enzyme stimulation by probenecid appeared to resemble that of the phenobarbital-type inducers, especially because : (1) probenecid caused a noticeable proliferation of the smooth endoplasmic reticulum ; (2) the time required for maximal induction and duration of its effect were almost equal to that of phenobarbital ; and (3) the changes in apparent V_{max} and K_m values were in the same pattern.

The results from studies *in vivo* were also consistent with the *in vitro* findings. Probenecid (600 mg/kg, PO, twice daily for 5 days) was found to shorten zoxazolamine paralysis time. This finding is also in accord with the results in human experiments of other investigators.