

Carbapenem계 항생제에 의한 Valproic Acid 혈중 농도 감소 7예 보고

이상국¹ · 김정호¹ · 주진양² · 권오현³

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 진단검사의학과¹, 신경외과², 세브란스병원 진단검사의학과³

Seven Cases of Decreased Serum Valproic Acid Concentration During Concomitant Use of Carbapenem Antibiotics

Sang-Guk Lee, M.D.¹, Jeong-Ho Kim, M.D.¹, Jin Yang Joo, M.D.², and Oh Hun Kwon, M.D.³

Departments of Laboratory Medicine¹ and Neurosurgery², Yongdong Severance Hospital, Department of Laboratory Medicine³, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Valproic acid (VPA) is a commonly prescribed anticonvulsant drug for the treatment of various forms of epilepsy. Concomitant administration of VPA and carbapenem antibiotics such as panipenem/betamipron and meropenem has been reported to decrease the serum level of VPA. We observed seven cases which showed a decrease in serum levels of VPA due to concomitant use of VPA and carbapenem from January 2002 to October 2006 in a 750-bed university hospital, the average decrease of 70.4% was observed. Carbapenem antibiotics administrated concomitantly with VPA were panipenem (1 case), meropenem (3 cases), and imipenem (2 cases), and in one other case imipenem and meropenem were used sequentially. We found the VPA serum levels were significantly decreased with meropenem (n=4) more than with other carbapenem antibiotics (n=4, 89.3% vs. 51.5% decrease, $P=0.03$). Clinicians should be aware of this potential interaction, pay attention to the failure of seizure control due to decreased serum VPA levels with concomitant use of carbapenem antibiotics, and monitor VPA serum levels for those cases. (*Korean J Lab Med* 2007;27:338-43)

Key Words : Valproic acid, Carbapenem, Meropenem, Imipenem, Panipenem, Drug interaction, Therapeutic drug monitoring

서 론

Valproic acid (VPA)는 여러 종류의 간질의 일차 치료제로 널리 쓰이는 약제이다. VPA의 주된 대사 경로는 간에서의 glucuronidation이며, 일부는 beta-oxidation과 omega-hydroxylation 과정을 거친 후 glucuronidation되어 소변으로 배설된다[1]. 투여된 VPA의 4% 미만만 대사되지 않은 형태로 소변으로 배설

된다[2]. VPA는 다른 간질 약제들을 포함하여 다른 약제들과 상호 작용이 많은 것으로 알려져 있다. Salicylic acid에 의해 VPA의 혈장단백과의 결합이 감소될 수 있고[3], phenytoin[4], phenobarbital[4, 5], carbamazepine[6]에 의한 간 효소 유도(induction)로 VPA의 혈중 농도가 감소할 수 있다. 10년 전에는 carbapenem계 항생제인 panipenem/betamipron[7, 8] 또는 meropenem[9-15]과 함께 사용되었을 때 VPA의 혈중 농도가 감소 되었다는 보고가 있었다. Betamipron은 panipenem의 신독성을 줄이기 위해 사용되는 유기산 운반 억제제이다[16]. Meropenem 역시 panipenem과 같은 기전으로 항균효과를 나타내며 같은 carbapenem계 항균제인 imipenem/cilastatin에 비해 부작용으로써 경련을 유발하는 빈도가 낮아, 중추신경계 감염이나 간질 발작을 조절중인 환자의 감염증 치료에 더 선호되고 있다[17, 18].

접 수 : 2007년 6월 6일 접수번호 : KJLM2044
수정본접수 : 2007년 7월 27일
게재승인일 : 2007년 8월 5일
교신저자 : 김정호
우 135-720 서울시 강남구 언주로 612(도곡동 146-92)
연세대학교 영동세브란스병원 진단검사의학과
전화 : 02-2019-3532, Fax : 02-3462-9483
E-mail : jeongho@yuhs.ac

VPA와 carbapenem계 항균제 중 meropenem의 상호작용에 관한 보고는 국내에서 2002년 본원에서 처음 3예를 보고한 바가 있으며[19], 이번에는 2002년 1월부터 2006년 10월까지 본원에서 세 가지 carbapenem계 항균제와의 상호작용 7예를 문헌 고찰로 국내외에서 보고된 예들과 함께 비교 검토하였다. VPA의 측정은 Cobas integra (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)로 fluorescence polarization immunoassay 법을 사용하여 측정하였고 검체의 채혈은 VPA의 투약직전(through)에 이루어졌다.

증례

1. 증례 1

57세 남자 환자로 2005년 10월 좌측 중앙경동맥 경색이 있었고, 그 결과 오른쪽 반신 마비 및 언어장애가 발생하였다. 2006년 7월 1분 가량의 간질발작이 있어 매일 lamictal (lamotrigine) 12.5 mg, orfil (VPA) syrup 900 mg을 복용 시작하였다. 내원 일주일 전부터 딸꾹질 시작하였고 내원 하루 전에는 5-10초 정도의 짧은 간질 발작을 3차례 보여 응급실로 내원하였다. 입원 후 lamictal 12.5 mg, orfil syrup 900 mg 매일 지속 투여 하였고 더 이상 간질발작은 없었으나 전신상태 불량하여 보전적 치료 받고 있던 중 객담배양에서 *Serratia marcescens*가 배양되어 2006년 12월 14일부터 carbenin (panipenem+betamipron) 1.5 g을 매일 투여 하기 시작하였다. Carbenin 사용 9일째 3-4분간의 이진과 동일한 양상의 간질발작이 있었고, 10일째에 VPA의 혈중 농도가 8.6 $\mu\text{g/mL}$ 로 유효 농도 이하로 측정되었다. Carbenin 투약 직전 혈중 VPA의 농도는 32.6 $\mu\text{g/mL}$ 였기 때문에 carbenin 병용 투여로 인해 혈중 VPA의 농도가 74% 감소된 것을 알 수 있었다. Carbenin은 투약 11일째까지 사용 후 중단하였고, 투여 중지 후 9일째에 측정된 VPA의 혈중 농도는 34.8 $\mu\text{g/mL}$ 로 다시 증가하였다. 그 후 더 이상의 간질 발작은 발생하지 않았다.

2. 증례 2

56세 남자 환자로 두개 내 출혈로 응급수술 후 예방적으로 orfil syrup 900 mg을 매일 복용 중이었다. 객담배양에서 *Pseudomonas aeruginosa*가 배양되어 06년 12월 29일부터 meropenem을 투여하기 시작하였다. Meropenem 투약 3일 전에 측정된 VPA의 혈중 농도는 36.9 $\mu\text{g/mL}$ 였으나 meropenem 투약 8일째 측정 결과 측정 하한 농도인 3.2 $\mu\text{g/mL}$ 이하로 91% 이상 감소하였다. Meropenem은 17일간 투여 후 다른 항생제로 교체되었고 그 후의 VPA 혈중 농도 추적 검사는 시행하지 않아 VPA 혈중 농도의 회복 여부는 알 수 없었다. 한편 meropenem 투약 기간 동안 간질 발작은 없었다.

3. 증례 3

65세 남자 환자로 두개 내 출혈로 응급수술 후 예방적으로 orfil syrup 1,200 mg을 매일 복용 중이었다. 객담배양결과 *Klebsiella pneumoniae*가 분리되어 2005년 12월 5일부터 prepenem (imipenem) 2 g씩 매일 투여 시작하였다. Prepenem 투약 전에 측정된 VPA의 혈중 농도는 51.1 $\mu\text{g/mL}$ 였으나 prepenem 투약 8일째, 15일째, 22일째 측정 결과 30.7 $\mu\text{g/mL}$ (40% 감소), 15.5 $\mu\text{g/mL}$ (70% 감소), 23.8 $\mu\text{g/mL}$ (53% 감소)로 감소하였다. 2005년 12월 26일 prepenem 투여를 중단하였고, orfil syrup 용량을 하루 1,800 mg로 증량하여 복용하였으며, prepenem 투약 중단 후 8일째 혈중 VPA 농도가 42.1 $\mu\text{g/mL}$ 로 회복되었다. 한편 prepenem 투약 기간 중 간질 발작은 없었다.

4. 증례 4

79세 남자 환자로 1994년 수막종(meningioma)로 진단되어 수술 받았고, 그 후 2001년 간질발작 발생하여 depakin (VPA) 1,000 mg을 매일 복용 중이었다. 2002년 1월 11일 재수술을 위해 입원하였고 간질발작 잘 조절되지 않고 내원 4일째에 VPA 혈중 농도가 42 $\mu\text{g/mL}$ 로 치료 유효 농도 보다 낮게 측정되어 수술(내원 6일째) 후 매일 orfil retard 1,200 mg으로 VPA 용량을 증량하여 투약하였고 더 이상의 간질 발작은 관찰되지 않았으며 내원 18일째에 혈중 VPA의 농도는 60 $\mu\text{g/mL}$ 로 치료 유효 농도로 유지되었다. 내원 18일째에 요배양에서 *Pseudomonas aeruginosa*가 분리되어 매일 meropenem 2 g씩 투약을 시작하였고, 투약 4일째 VPA의 혈중 농도가 7 $\mu\text{g/mL}$ 로 측정되었는데 이는 meropenem 투약 전에 비해 88% 감소한 것이었다. Meropenem 투약 5일째에 VPA대신 phenytoin을 투여하였고, meropenem 사용 기간 중에 간질 발작은 일어나지 않았다.

5. 증례 5

80세 여자 환자로 당뇨, 관상동맥질환으로 2차 병원에 입원하여 약물 치료를 받고 있었고 내원 전 갑자기 혈압이 떨어지고 심방세동이 발생하여 본원으로 전원되었다. 내원 후 보전적 치료 시행하였고 욕창이 심하여 성형외과적 수술 시행하였다. 내원 45일째(2003년 9월 14일) 간질발작이 처음으로 발생하여 원인 추적하였고, 뇌 단층촬영에서 경막의 출혈(epidural hemorrhage)이 발견되어, 보전적 치료하면서 간질발작 예방 위해 orfil syrup 1,080 mg을 매일 복용하였다. 욕창 수술한 상처에서 *Pseudomonas aeruginosa*가 분리되어 내원 49일째부터 meropenem 1,000 mg 매일 투여하였다. Meropenem 투약 전 측정된 VPA의 혈중 농도는 74.9 $\mu\text{g/mL}$ 였으나 투여 6일째 VPA의 혈중 농도는 8.9 $\mu\text{g/mL}$ 로 meropenem 투약 전에 비해 88% 감소하였다.

6. 증례 6

51세 남자 환자로 2004년 6월 30일 지주막하출혈로 수술 시행 받고 예방적으로 depakin 1,000 mg 매일 복용 중이었다. 객담배양에서 *Pseudomonas aeruginosa*가 분리되어 내원 15일째부터 prepenem 1,000 mg을 매일 투약하였다. Prepenem 투약 전인 내원 12일에 측정된 VPA의 혈중 농도는 57.1 µg/mL였으나 prepenem 투약 4일째 측정 결과 40.8 µg/mL로 prepenem 투약 전에 비해 29% 감소하였다. Prepenem은 13일간 투약이 이루어졌고 사용 기간 중에 간질 발작은 일어나지 않았다.

7. 증례 7

38세 남자 환자로 2001년 1월 8일 뇌척삭종(brain chordoma)로 수술 시행 후 방사선 치료 받은 분으로 내원 10개월 전부터 겹보임(diplopia) 증상 있으면서 내원 2주전부터는 귀울림(tinnitus), 어지럼증(dizziness)이 있어 외래 방문 후 MRI 시행하였고 척삭종 재발 확인되어 2006년 3월 7일 재수술 시행 받았다. 수술 후 지속적으로 oltril 1,200 mg을 매일 정주 투여받았으며 2006년 9월 5일 뇌척수액 배양에서 *Pseudomonas aeruginosa* 분리되어 prepenem 2 g을 매일 투여하였다. Prepenem 투여 3일째 VPA의 혈중 농도는 38.3 µg/mL로 측정되어 prepenem 투여 전(2006년 8월 28일)의 58 µg/mL에 비해 34% 감소하였다. 병용 투약 10일째 VPA의 혈중 농도는 36.1 µg/mL로 여전히 감소되어 있었다. Prepenem은 부작용으로 간질 발작을 일으킬 가능성이 높은 항생제이므로 2006년 9월 25일 prepenem을 meropenem으로 교체 투여하였고 meropenem으로 교체 후 5일째 혈중 VPA의 농도는 6.5 µg/mL (89% 감소)로 prepenem 사용시 보다 더 큰 폭으로 VPA의 혈중 농도가 감소하였다. 병용 투여 기간 중 간질 발작은 일어나지 않았다.

위의 일곱 증례를 통해 carbapenem 계통의 항생제인 panipenem과 meropenem 그리고 imipenem이 모두 VPA의 혈중 농도를 낮춘다는 사실을 확인할 수 있었다. 이번 증례 보고에서 병용 투여된 carbapenem은 panipenem이 1예, meropenem이 3예, imipenem이 2예, 그리고 imipenem과 meropenem을 번갈아 사

용한 1예였으며 Table 1에서 요약하였다. 그리고 Meropenem을 사용한 3예와 imipenem과 meropenem을 번갈아 사용한 1예에서 meropenem 사용 당시 VPA의 혈중 농도 감소 정도를 meropenem의 다른 carbapenem계 항생제를 사용한 3예와 두가지 항생제를 번갈아 사용한 예에서 imipenem 사용 당시 VPA의 혈중 농도 감소 정도와 독립적인 두 군 간의 Mann Whitney 검정을 통해 비교하였다. 통계 처리를 위하여 SAS 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였다. Meropenem이 병용 투여된 예(n=4)에서는 혈중 VPA의 농도가 평균 89.3% 감소하였고, imipenem이나 panipenem과 같은 다른 carbapenem 항생제와 병용 투여된 예(n=4)에서는 평균 51.5% 감소하여 meropenem이 다른 carbapenem보다 VPA의 혈중 농도를 더 많이 낮추는 것을 관찰하였다(P=0.03). 그리고 증례 7에서는 imipenem이 meropenem으로 교체된 후 VPA의 혈중 농도가 더 많이 감소하여 위의 가설을 뒷받침하였다.

고 찰

VPA는 다른 간질 약제들을 비롯하여 타 약제들과 상호작용이 많이 일어나는 약물이다. 이러한 상호작용은 간질 발작의 조절 실패 또는 예상하지 못한 독작용을 일으킬 수 있다. 본원에서는 새로운 의료정보시스템의 도입으로 이러한 상호작용이 있는 약제의 처방 시 경고가 되는 기능을 쓸 수 있게 되어 있으나 위의 증례들은 대부분 이 기능을 사용하기 전의 예들로서 VPA의 약동학적 치료약물모니터링 서비스가 의뢰된 환자 중 carbapenem계 항생제가 동시에 투여되었던 환자를 조사하였고 대부분의 경우에서 VPA 혈중 농도의 현저한 저하를 관찰하였다. 또한 carbapenem계 항생제 투약을 중단하였을 경우 신속하게 VPA의 혈중 농도가 상승되는 것을 통해 이들 약제의 직접적인 상호작용을 강력하게 의심할 수 있었다. 이번 조사를 통해 meropenem이 imipenem보다 VPA의 혈중 농도를 더 많이 낮추는 것을 발견하였는데 그 이유는 알아내지 못했다.

VPA와 carbapenem계 항생제 사이의 상호작용은 1997년 Nagai 등에 의해 panipenem에서 처음으로 보고되었다[8]. 그리

Table 1. Summary of seven cases of decreased serum valproic acid levels with concomitant use of carbapenem antibiotics

Case	Age	Sex	Diagnosis	Carbapenem antibiotic	VPA dose	Effect on VPA concentration	Clinical outcome
1	57	M	Left MCA infarction	Panipenem	900 mg/day	↓ by 74%	Seizure attack at the 9th day of panipenem
2	56	M	Intracranial hemorrhage	Meropenem	900 mg/day	↓ by 91%	No seizure attack
3	65	M	Intracranial hemorrhage	Imipenem	1,200 mg/day	↓ by 70%	No seizure attack
4	79	M	Meningioma	Meropenem	1,200 mg/day	↓ by 88%	No seizure attack
5	80	F	Epidural hemorrhage	Meropenem	1,080 mg/day	↓ by 88%	No seizure attack
6	51	M	subdural hemorrhage	Imipenem	1,000 mg/day	↓ by 29%	No seizure attack
7	28	M	Chordoma	Imipenem	1,200 mg/day	↓ by 34%	No seizure attack
				Meropenem	1,200 mg/day	↓ by 89%	No seizure attack

Table 2. Reports of valproic acid-carbapenem antibiotics interactions

Case report (Publication year, author, reference number)	Patient		Carbapenem antibiotic	VPA dose	Effect on VPA concentration	Clinical outcome
	Age	Gender				
1997 Nagai et al. [8]	10	M	Panipenem	8.3 mg/kg q8h	↓ by 93%	Seizure (day 16)
	8	F	Panipenem	500 mg/day	↓ by 95%	No seizure
	10	F	Panipenem	5 mg/kg q12h	↓ Not described	Seizure (day 2)
1998 De Truck et al. [15]	65	F	Meropenem	1,200 mg/day	↓ by 60%	No seizure
	57	F	Meropenem	1,200 mg/day	↓ by 89%	No seizure
1998 Yamagata et al. [7]	3	F	Panipenem	35 mg/kg/day	↓ by 65%	Seizure (day 3)
	22	M	Panipenem	32 mg/kg/day	↓ by 74%	Seizure (day 2)
	4	F	Panipenem	25 mg/kg/day	↓ by 58%	No seizure
2002 Roe et al. [19]	26	M	Meropenem	1,500 mg/day	↓ by 77%	Seizure (day 5)
	32	F	Meropenem	1,080 mg/day	↓ by 87%	No seizure
	50	F	Meropenem	900 mg/day	↓ by 93%	No seizure
2003 Llinares et al. [14]	28	M	Imipenem	1,600 mg/day	↓ by 45%	No seizure
	71	F	Meropenem	1,500 mg/day	↓ by 75%	Seizure (day 9)
	24	F	Meropenem	1,000 mg/day	↓ by 95%	No seizure
2004 Nacarkucuk et al. [13]	14	M	Meropenem	50 mg/kg/day	↓ by 79%	No seizure
	7M	F	Meropenem	75 mg/kg/day	↓ by 80%	No seizure
	14	M	Meropenem	75 mg/kg/day	↓ by 88%	No seizure
2005 Covert-Orts et al. [11]	21	F	Meropenem	1,920 mg/day	↓ by 87%	Seizure (day 2)
2005 Clause et al. [12]	30	M	Meropenem	150 mg/hr	↓ by 72%	No seizure
	77	M	Meropenem	130 mg/hr	↓ by 49%	No seizure
2006 Fudio et al. [9]	50	F	Meropenem	1,500 mg/day	↓ by 85%	Seizure (day 5)

고 1998년 De Truck 등이 meropenem과 VPA의 상호작용을 보고하였다[15]. Imipenem에 의한 VPA의 혈중 농도 감소는 2003년 Llinares 등에 의해 1예가 보고되었다[14]. 2006년 12월 까지 PubMed 검색을 실시하여 VPA와 carbapenem계 항균제 사이의 상호작용이 보고된 예들을 Table 2에 정리하였다. Table 2에서와 같이 문헌 고찰에 있는 것처럼 그간 carbapenem 항균제 중에서 주로 meropenem 항균제의 보고(22예 중 15예, 68%)가 많았던 것은 다른 carbapenem 항균제보다 감소 효과가 훨씬 크기 때문이라 생각되며, 이는 본 증례에서도 확인되었다. 한편, panipenem이나 imipenem 항균제도 비록 감소 폭은 적지만, VPA를 낮추는 것을 확인하였으므로 이에 대한 주의가 요망된다.

Carbapenem계 항균제가 VPA의 혈중 농도를 감소시키는 기전들이 여러 동물실험을 통해 제시되었다. Rat를 이용한 실험을 통해서 panipenem이 체내에 투여되면 담즙으로 배설되어 VPA-Glucuronate (VPA-G)를 deconjugation 할 수 있는 장내 세균의 수를 감소시킴으로써, VPA-G의 장간 재순환을 방해하여 혈중 VPA의 양을 감소시킨다는 것이 보고되었다[20]. Torii 등은 rat 실험에서 imipenem 또는 panipenem의 정맥 투여가 경구로 투여된 VPA의 혈중 농도 감소를 유발하지만, 정맥 투여된 VPA의 농도는 낮추지 않는다는 것을 관찰하였고, 이를 바탕으로 carbapenem계 항균제가 VPA의 흡수를 방해한다는 가설을 제시하였다[21]. 다른 기전으로 Panipenem이 VPA의 glucuronidation을 증가시킨다(1.8배)는 것이 rat 실험에서 밝혀졌다[22]. 또 다른 기전으로 carbapenem계 항생제가 VPA-G가 VPA로 가수분해(hydrolysis)되는 반응을 방해한다는 것이 monkey 간 조

직과 rat를 이용한 실험에서 밝혀졌다. VPA-G와 VPA 간의 반응에서 glucuronidation이 hydrolysis보다 우세하여 신장과 담즙으로의 배설이 용이한 VPA-G의 비율이 높아지게 된다는 것을 알아냈다[23]. 이상의 여러 가설에도 불구하고, VPA와 carbapenem계 항균제의 상호작용에 대한 정확한 기전을 밝히기 위해서는 더 많은 연구가 수행되어야 할 것이다.

다른 항진간제 중 lamotrigine은 VPA와 유사하게 glucuronidation을 통해 대사되는 약물로서 경구 피임제에 의해 glucuronidation이 증가하여 간질 발작의 빈도가 증가하였다는 보고들[24]이 있었다. Lamotrigine과 carbapenem계 항생제의 상호작용에 대한 보고는 아직 없었으나 carbapenem계 항생제가 VPA의 glucuronidation을 증가시키는 것으로 보아 lamotrigine과의 상호작용 가능성에 대한 연구가 필요할 것이다. 그 외에 흔히 사용되는 phenobarbital, phenytoin, carbamazepine 등은 glucuronidation 과정을 거치지 않아 carbapenem계 항생제와 상호작용의 가능성이 낮을 것으로 생각된다.

이번 보고 예들은 VPA와 carbapenem계 항생제 간의 상호작용을 carbapenem계 항생제 3종 모두에서 확인하였다. VPA는 간질의 일차 치료제와 널리 사용되고 있고, carbapenem계 항생제 역시 다제 내성 그람 음성 간균에 많이 사용되고 있으므로 임상 의사들은 두 약제 간의 상호작용과 감소된 VPA의 혈중 농도로 인해 발생하는 간질 조절 실패에 대해 숙지하고 있어야 한다. 어쩔 수 없이 VPA와 carbapenem계 항생제를 함께 사용하는 환자에서는 VPA의 혈중 농도에 대한 추적 관찰이 반드시 필요하며, 감염균에 감수성을 보이는 대체할 수 있는 항균제가 있다면

항균제의 교체를 고려하여야 하고, 만약 꼭 carbapenem계 항균제를 사용해야 할 경우 VPA의 혈중 농도를 자주 점검하며 다른 항전간제로 교체하는 것을 고려해 보아야 할 것이다.

요 약

Valproic acid (VPA)는 여러 종류의 간질의 일차 치료제로 널리 쓰이는 약제이다. VPA는 panipenem/betamipron이나 meropenem과 같은 carbapenem계 항생제와 함께 사용되었을 때 혈중 농도가 감소되는 것으로 알려져 있다. 750병상 규모의 대학병원에서 2002년 1월부터 2006년 10월까지 carbapenem계 항생제의 병용 투여로 인한 혈중 VPA의 감소가 관찰된 7예를 조사하였고 평균 70.4%의 VPA 혈중 농도 감소를 관찰하였다. 병용 투여된 carbapenem계 항생제는 panipenem이 1예, meropenem이 3예, imipenem이 2예, 그리고 imipenem과 meropenem을 번갈아 사용된 경우 1예였다. Meropenem (n=4, 89.3% 감소)이 다른 carbapenem계 항생제(n=4, 51.5% 감소) 보다 VPA의 혈중 농도를 더 많이 낮추었다 ($P=0.03$). 임상 의사들은 VPA와 carbapenem계 항생제를 함께 사용할 때의 상호작용과 그에 따른 VPA의 혈중 농도 감소로 인한 간질 조절 실패 가능성에 대해 숙지하고 있어야 하며 만일 병용 투여된 경우에는 VPA의 혈중 농도에 대한 추적 관찰이 필요하다.

참고문헌

- Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid--1988. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:367-89.
- Riva R, Albani F, Contini M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:470-93.
- Yu HY, Shen YZ, Sugiyama Y, Hanano M. Drug interaction. Effects of salicylate on pharmacokinetics of valproic acid in rats. *Drug Metab Dispos* 1990;18:121-6.
- Sackellares JC, Sato S, Dreifuss FE, Penry JK. Reduction of steady-state valproate levels by other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1981; 22:437-41.
- Mattson RH, Cramer JA, Williamson PD, Novelly RA. Valproic acid in epilepsy: clinical and pharmacological effects. *Ann Neurol* 1978;3:20-5.
- Bowdle TA, Levy RH, Cutler RE. Effects of carbamazepine on valproic acid kinetics in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26:629-34.
- Yamagata T, Momoi MY, Murai K, Ikematsu K, Suwa K, Sakamoto K, et al. Panipenem-betamipron and decreases in serum valproic

- acid concentration. *Ther Drug Monit* 1998;20:396-400.
- Nagai K, Shimizu T, Togo A, Takeya M, Yokomizo Y, Sakata Y, et al. Decrease in serum levels of valproic acid during treatment with a new carbapenem, panipenem/betamipron. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:295-6.
- Fudio S, Carcas A, Pinana E, Ortega R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:393-6.
- Santucci M, Parmeggiani A, Riva R. Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. *J Child Neurol* 2005;20:456-7.
- Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-Lopez A, Palacios-Ortega F. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother* 2005;39: 533-7.
- Clause D, Declaire PY, Vanbinst R, Soyer A, Hantson P. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Intensive Care Med* 2005;31:1293-4.
- Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatr Neurol* 2004;31:232-4.
- Llinares Tello F, Bosacoma Ros N, Hernandez Prats C, Climent Grana E, Selva Otaolaurruchi J, Ordoñas Baines JP. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and carbapenem-like antibiotics: a discussion of three cases. *Farm Hosp* 2003;27:258-63.
- De Turck BJ, Diltor MW, Cornelis PJ, Maes V, Spapen HD, Camu F, et al. Lowering of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:563-4.
- Shimada K. New antimicrobial agent series XLVI: panipenem/betamipron. *Jpn J Antibiot* 1994;47:219-44.
- Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(S):S85-97.
- Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, Lesky W. Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1995;36(S):S207-23.
- Roe EK, Kim HK, Lee MJ, Ahn BS, Song YG, Kim JH. Three cases of decreasing serum valproic acid concentration during concomitant use with meropenem. *J Korean Soc Chemotherapy* 2002;20: 333-41. (노은경, 김혜경, 이명진, 안보숙, 송영구, 김정호. Meropenem 동시 사용으로 인한 valproic acid의 혈중농도 감소 3예. 대한화학요법학회지 2002;20:333-41.)
- Kojima S, Nadai M, Kitaichi K, Wang L, Nabeshima T, Hasegawa

- T. Possible mechanism by which the carbapenem antibiotic panipenem decreases the concentration of valproic acid in plasma in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3136-40.
21. Torii M, Takiguchi Y, Saito F, Izumi M, Yokota M. Inhibition by carbapenem antibiotic imipenem of intestinal absorption of valproic acid in rats. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:823-9.
22. Yamamura N, Imura K, Naganuma H, Nishimura K. Panipenem, a carbapenem antibiotic, enhances the glucuronidation of intravenously administered valproic acid in rats. *Drug Metab Dispos* 1999;27:724-30.
23. Nakajima Y, Mizobuchi M, Nakamura M, Takagi H, Inagaki H, Kominami G, et al. Mechanism of the drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics in monkeys and rats. *Drug Metab Dispos* 2004;32:1383-91.
24. Hirata-Koizumi M, Saito M, Miyake S, Hasegawa R. Adverse events caused by drug interactions involving glucuronoconjugates of zidovudine, valproic acid and lamotrigine, and analysis of how such potential events are discussed in package inserts of Japan, UK and USA. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:177-85.