

案例報告

Valproic acid 與 Carbapenem 類藥品交互作用 顯著影響藥物血中濃度案例報告

賴沛均^{1*} 姚淑惠^{1,2} 賴振榕^{1,2,3} 謝右文^{1,2}

中國醫藥大學附設醫院¹ 藥劑部² 藥學系³ 中國藥學研究所

摘 要

Valproic acid (VPA) 為建議監測血中濃度的抗癲癇藥，影響其濃度的藥品有 macrolide 類抗生素、rifampin、及抗癲癇藥品 carbamazepine、lamotrigine、phenytoin...等。VPA 併用 carbapenem 類抗生素，使其藥物血中濃度降低的情況，近年來也廣泛的被探討。此案例為一 64 歲男性病患，使用 VPA 治療癲癇，於兩次住院分別併用 ertapenem 及 tienam(imipenem 500 mg/ cilastatin 500mg)。在併用期間，皆於數天內觀察到 VPA 血中濃度降低之情形；影響情況分別由 34.94 μ g/ml 降至 3.0 μ g/ml、45.98 μ g/ml 降至 29.3 μ g/ml。此案例顯示出 VPA 與 carbapenem 類藥品間交互作用之顯著性，推測其可能機轉為加速 VPA 的代謝、抑制 VPA 代謝物水解回 VPA 或是將 VPA 留在紅血球中。建議日後若併用 VPA 與 carbapenem 類藥品，須監測 VPA 之血中濃度，甚至更換藥品以避免此交互作用，造成病情控制不佳。

關鍵詞：Valproic acid, ertapenem, imipenem, carbapenems, drug monitoring, drug interaction.

聯絡人：賴沛均

通訊處：404 台中市北區育德路二號

中國醫藥大學附設醫院 藥劑部

聯絡電話：(O) 04-22052121 ext 2265

引 言

Valproic acid (VPA) 為廣泛使用的癲癇治療藥，除了治療大發作、小發作、混合型及顛葉癲癇，亦可用於躁症、躁鬱症和預防偏頭痛。在患者服用 VPA 時，一般會建議監測血中濃度，其治療濃度約為 50-100 μ g/mL。因為藥物交互作用而影響 VPA 濃度的藥品，較為熟知的有 macrolide 類抗生素、rifampin、carbamazepine、lamotrigine、phenytoin、felbamate、isoniazid、aspirin 與 salicylates[1]；此案例報告為探討 carbapenem 類抗生素與 VPA 的交互作用，造成 VPA 血中濃度降低。

案例報告

此案例為一 64 歲男性病患，長期於呼吸照護機構治療，過去有慢性呼吸衰竭、癲癇及腹部動脈瘤破裂病史，使用 valproate sodium 500mg tid、clonazepam 1mg qid 治療癲癇，其他用藥包括 aminophylline 100mg q8h、bisacodyl 10mg qod、esomeprazole 40mg qd、magnesium oxide 0.5g qid、prednisolone 15mg qd、sennoside 40mg hs。入院前 3 天有發燒、寒顫，疑似感染情況；於 97 年 9 月 17 日，發生癲癇、臉色發紺、血壓下降、無脈搏情況，給予心肺復甦術急救 5 分鐘後，生命徵象回復，轉至本院急診就醫。到院時，生命徵象為重度昏迷(Glasgow Coma Scale : E₃V_TM₂) 血壓 103/59mmHg、脈搏 109 下/分、呼吸 12 下/分、體溫 36.8

°C，轉入內科加護病房進行重症照護治療。

病患原以 VPA 500mg tid 控制癲癇(曾於 8 月 4 日測得濃度 46.6 μ g/ml)，於急性發作後，改以 phenytoin 靜脈注射，因產生過敏反應，再度改回 VPA 500mg tid 治療(表一)。由於入院時 VPA 血中濃度為 23.9 μ g/ml，醫師初步增加劑量至 600mg tid 後，測得藥物血中濃度為 34.9 μ g/ml(表二)，經藥師執行藥物動力學(pseudolinear pharmacokinetics method)評估及計算，建議調整劑量至 700mg tid，估計濃度可達 50 μ g/ml [2]。隔日因血液培養報告為 *Escherichia Coli*. (ESBL, extended-spectrum beta-lactamases ; sensitive to carbapenem、amikacin)，予以 ertapenem 1g qd 治療。併用 3 天後 VPA 濃度僅為 3.0 μ g/ml，與預計濃度相差甚遠，為排除是否為檢驗異常，於當日下午再次抽血，但濃度仍是偏低的 6.3 μ g/ml。因患者仍有局部抽搐情況，停用 VPA，改以 lorazepam 控制癲癇發作。經過 21 天的 ertapenem 治療，感染改善後，醫師將抗癲癇藥改回 VPA，初始劑量以每公斤體重 15mg 計算，投予 300mg tid [1]。3 天後，增加劑量至 400mg tid，測得濃度為 20.8 μ g/ml；再度調高至 600mg tid 後，濃度達到 50.5 μ g/ml。10 月 24 日，病患的感染及癲癇情況已獲控制，因無法脫離呼吸器，轉至其他呼吸照護醫院進行後續治療。

病人於外院因尿路 *Escherichia Coli*. (ESBL) 感染，使用 ertapenem 治療，但仍持續發燒且血壓降低；11 月 11 日再度轉

至本院內科加護病房治療，以 tienam (imipenem 500mg/cilastatin 500mg) q6h 治療 尿路 MDRAB (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*) 感染、VPA 600mg tid 治療癲癇 (表三、四)。藥師提出 VPA 與 tienam 之交互作用，可能造成 VPA 濃度下降[3]，建議監測 VPA 濃度。11 月 14 日 VPA 測得濃度為 11.04 μ g/ml；經與醫師討論，目前病人癲癇狀況穩定，故維持原 VPA 600mg tid 之治療。在停用 tienam 3 天後 測得 VPA 濃度回升至 45.98 μ g/ml。11 月 25 日以 teicoplanin 400mg qd 治療血液 MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)，並再次以 tienam 治療尿道 MDRAB 感染。12 月 1 日測得 VPA 濃度為 29.3 μ g/ml，與預期的交互作用反應相關；此時 MRSA 感染則改用 vancomycin 500mg q6h 合併 rifampin 300mg bid 治療。12 月 8 日出院前，測得 VPA 濃度為 22.0 μ g/ml，仍低於治療濃度，因病患癲癇狀況穩定，故維持原 VPA 600mg tid 之治療。

討 論

計算 VPA 濃度時，由於 VPA 的半衰期為 12~18 小時，因此建議於給藥 2~4 天後，達穩定狀態時監測，抽血時間為每日投予第一劑量前[2]。本案例皆於給藥後 2 日抽血，應與穩定狀態濃度相近；抽血時間則為配合護士例行抽血，一併在清晨抽取，此情況下，可能測得略高之波谷濃度，將在評估時納入考慮。

9 月 25 日，本案例因為 VPA 血中濃度

降低至 10 μ g/ml 以下，若以藥物動力學方法計算 (新劑量 = (新濃度 / 原濃度) \times 原劑量 = (51 / 3) \times 700)，需調整劑量至 11900mg tid，方可達到 51 μ g/ml 之血中濃度[2]，此劑量已明顯超過 VPA 最大建議劑量。查詢相關文獻顯示，VPA 與 ertapenem 併用屬 2 級交互作用，會造成 VPA 濃度下降[3]，建議改用其他作用類抗生素或是抗癲癇藥。若以此進行交互作用可能性評估 (DIPS, drug interaction probability scale：以評估不良反應之 Naranjo scale 為基礎，同樣有 10 個問題，每題答案同樣分是、否、不知道 3 項)，分數為 7 分，介於可能之範圍 (表五) [4]。再考慮到 carbapenem 類藥品有癲癇之不良反應報告，ertapenem 及 tienam 造成癲癇的發生率分別為 0.5% 及 1-1.5% [5]；此案例癲癇之不良反應以 Naranjo 評估的分數只有 2 分，介於稍有可能之範圍，推測與 ertapenem 之不良反應相關性不大 (表六)。病人住院期間皆使用呼吸器，未發現有低血氧及嚴重電解質異常情況；因此，造成病患癲癇控制不良之情況，應與 VPA 血中濃度過低相關性較強。由於 ertapenem 為 ESBL 感染建議用藥，且患者仍有局部抽搐情況，必須使用抗癲癇藥控制，因此將 VPA 停用，改以 lorazepam 來控制癲癇發作。

VPA 於體內約有 90% 白蛋白結合率，因此，白蛋白偏低，特別是低於 3g/dL，可能造成游離態 VPA 增加，但相對的，分佈體積及清除率亦會隨著游離態 VPA 之上昇而增加，故白蛋白低下者建議監測游離態 VPA 濃度；但目前 VPA 測得濃度皆為總結合態 VPA，未有公式用以校正低白蛋白患

者之藥品總結合態與游離態濃度，因此，仍須就測得濃度，配合臨床病患反應來做劑量調整[2]。本案例長期臥床、使用呼吸器，營養狀況不佳，住院期間白蛋白介於 1.5-1.9g/dl，並未有明顯變化，應可就測得總 VPA 濃度波動與臨床反應調整劑量[2]。

VPA 主要由肝臟代謝 (> 95%)，除了 α -hydroxylation 外，40%在肝臟的粒腺體進行 β -oxidation，另外約 30-50%則是藉由醣蛋白酵素 UGT1A6 (UDP-glucuronosyltransferase 1A6) 催化葡萄糖醛酸反應 (glucuronidation)，將 VPA 接上 glucuronic acid 成為 VPA-Glu (valproate-glucuronide) 的親水性代謝物後，由腎臟排除；代謝物之一的 VPA-Glu 可再經葡萄糖酸 (β -glucuronidase) 水解回 VPA [1,6]。文獻中探討 VPA 與 carbapenem 類藥品交互作用的機轉，推測為 carbapenem 類藥品會一、活化 UGT，加速 VPA 代謝成 VPA-Glu (有試驗提到約可活化 35%)，二、抑制水解 (β -glucuronidase)，減少 VPA 由 VPA-Glu 釋出，三、抑制紅血球上的 Mrp4 (multidrug resistance-associated protein4) 運輸，將 VPA 留在紅血球中，最後造成 VPA 血中濃度降低[6]。

由於 VPA 與 carbapenem 類藥品的交互作用，病患在併用數天後可見 VPA 濃度之明顯下降。相關文獻或案例報告顯示，VPA 與 panipenem 在併用 2 天後，VPA 濃度分別由 88.7 μ g/ml 降至 30.9 μ g/ml、78.7 μ g/ml 降至 26.7 μ g/ml，另一病例則在併用 6 天後 VPA 由 55.1 μ g/ml 降至 22.9 μ g/ml。這些案例皆在停用 panipenem 後 5 天內，測得其 VPA

濃度回昇至治療濃度範圍[7]。Meropenem 與 VPA 併用，在一回溯性研究中，納入 39 位病人，平均在併用一天內降低 VPA 濃度 66%；其中 20 位進行交互作用可能性評估 (DIPS) 後，「很有可能」為 16 位，「可能」為 4 位；這些病人顯示出此交互作用與腦電波惡化有關[8]。其他的案例報告文獻也顯示出 meropenem 會顯著降低 VPA 濃度 [9-11]。Imipenem 同樣也有案例報告，使 VPA 濃度分別由 80 μ g/ml 降至 25 μ g/ml、57 μ g/ml 降至 14 μ g/ml 69 μ g/ml 降至 10 μ g/ml 以下[12]；本案例亦觀察到 VPA 濃度因併用 tienam 降低至 11.04 μ g/ml，在停用 tienam 後 3 天，VPA 濃度則回昇至 45.98 μ g/ml。較新上市的 ertapenem 也開始有此類交互作用之案例報告，文獻中提到在併用 ertapenem 後 7 天，divalproex sodium 濃度由 130 μ g/ml 降至 70 μ g/ml；增加 divalproex sodium 劑量後 4 天，測得濃度更是低至 10.7 μ g/ml。在停用 ertapenem 後 2 天，divalproex sodium 濃度則回復至治療濃度[13]。本案例則在併用 ertapenem 後 2 天，VPA 降低至 10 μ g/ml 以下；停藥後 10 天，回復至 50.47 μ g/ml。相較於文獻報告，案例的回復時間較長，可能與併用 topiramate 造成 VPA 濃度降低，且 VPA 劑量不足有關[5]。

12 月 8 日，案例第二次出院前，測得 VPA 濃度為 22.0 μ g/ml；此時 tienam 已停用 5 天，應不致影響 VPA 濃度。討論濃度仍偏低的原因，可能因 12 月 1 日開始 rifampin 治療 MRSA，造成 VPA 清除率增加導致藥物血中濃度降低。綜合以上討論及案例報告，日後若併用 VPA 與引言提及藥品外，

賴沛均等

尚須注意 carbapenem 類藥品，建議監測 控制不佳。
VPA 之血中濃度，甚至更換藥品以免病情

參考資料：

1. Anticonvulsants. Drug Facts and Comparisons, 2008 ed. Wolters Kluwer Health; 2008. p. 1552-1557.
2. Larry A. Bauer. Valproic acid. Applied clinical pharmacokinetics, 2nd ed. United states of America. McGraw-Hill Companies, Inc. p.563-598.
3. David S. Tatro. Drug Interaction Facts. 2009 ed. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health, Inc.; 2009. p.1759.
4. John R Horn, Philip D Hansten, and Lingtak-Neander Chan. Proposal for a New Tool to Evaluate Drug Interaction Cases. The Annals of Pharmacotherapy 2007 Apr; 41(4):674-80.
5. MICROMEDEX® Healthcare Series 1974-2009.
6. Mori, Hitomi. Takahashi, Kazuhiko. Mizutani, Takaharu. Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics. Drug Metabolism Reviews. 2007; 39(4): 647-57.
7. Yamagata, Takanori. Momoi, Mariko Y. Murai, Kaori. Ikematsu, Kaori. Suwa, Kiyotaka. Sakamoto, Kouichi. et al. Panipenem-betamipron and decreases in serum valproic acid concentration. Therapeutic Drug Monitoring. 1998; 20(4): 396-400.
8. Spriet, Isabel. Goyens, Jo. Meersseman, Wouter. Wilmer, Alexander. Willems, Ludo. Van Paesschen, Wim. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. Annals of Pharmacotherapy. 2007; 41(7): 1130-6.
9. Fudio, S. Carcas, A. Pinana, E. Ortega, R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics. 2006; 31(4): 393-6.
10. Santucci, Margherita. Parmeggiani, Antonia. Riva, Roberta. Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. Journal of Child Neurology. 2005 20(5): 456-7.
11. Coves-Orts, Francisco Javier. Borrás-Blasco, Joaquín. Navarro-Ruiz, Andrés. Murcia-López, Ana. Palacios-Ortega, Francisco. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. Annals of Pharmacotherapy. 2005 39(3):533-7.
12. Llinares, F., Bosacoma, N., Hernandez, C., Climent, E., Selva, J., Ordovas, J. P. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and carbapenem-like antibiotics. A discussion of three cases. Farmacia Hospitalaria 2003; 27:258-263.
13. Lunde, Jesse L. Nelson, Robert E. Storandt, Harrison F. Acute seizures in a patient receiving divalproex sodium after starting ertapenem therapy. Pharmacotherapy. 2007 27(8): 1202-5.

表二 第一次住院生化檢驗值 (9/17 至 10/24)

報告日	(參考值)	9/17	18	19	21	22	25	29	10/2	4	7	8	9	13	16	19	20	23	
hsCRP	<0.8 mg/dl	14.10		27.36		20.52	20.74	13.96		5.48		26.21	23.87	10.93	9.39		7.99	7.41	
T-Bilirubin	0.2-1.3 mg/dl					0.83	0.57	0.88	0.55					0.39			0.51	0.52	
ALT	5-40 IU/L	26				38	34	50	37	37			34	51	39		28	20	
AST	5-34 IU/L	34				36	39	46	37				44						
BUN	5-26 mg/dl	15				13	13	11	10	18		18	13	13	13		19	27	
Creatinine	0.5-1.3 mg/dl	1.09				0.82	0.63	0.66	0.64	0.96		0.79	0.83	0.69	0.63		0.89	0.90	
Ca	8.5-10.5 mg/dl					7.5	7.3	7.8	8.1				8	7.8	8.2		8.5	8.8	
Na	135-147 mmol/L	145				143	143	141	140	138		142	141	141	142		148	153	
K	3.5-4.9 mmol/L	3.5				3.2	3	3.4	3.7	3.9		2.9	3.9	2.7	3.4		3.1	3.6	
Mg	1.6-2.6 mg/dl												2.0				2.6	2.8	
P	2.7-4.5 mg/dl												2				4.3	3.3	
Albumin	3.8-5.3 g/dl	1.9				1.7	1.5	1.7					1.9	1.8					
Lactate	4.5-19.6 mg/dl				54.9	41.2	24.4	18.0	18.4		25.9	47.4	27.3	37.4					
WBC	3990-10390/uL	11.84		13.22		10.25	12.11	8.80	8.34	10.23		18.55		11.69	11.35		10.87	11.31	
Neutrophil	40-74%	91.1		86.2		72.2	70.9	59.8	51.5	69.3		77.3		59.4	64.1		62.5	53.8	
Hb	14-18 gm/dl	9.8		8.3	9.3	12	9.7	8.9	8.7	9.5		8.2	9.9	7.5	8.3		9.2	11	
Platelet	130-400 x10 ³ /uL	220		173		146	233	468	520	574		349		338	414		497	426	
Valproic acid	50-100 µg/ml	23.9				34.9	3	6.3							20.8			50.5	
Patient condition		雙手抽搐	嘴角及	翻身時	左手仍有抽搐情形	仍有局部	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐	抽搐
		斷斷續續約1分	腕部	腕部發生	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續	斷斷續續
		腕角部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐	腕部抽搐
		四肢僵硬																	

表四 第二次住院生化檢驗值 (11/11-12/8)

報告日	(參考值)	11/11	11/13	11/14	11/17	11/20	11/23	11/24	11/27	12/1	12/4	12/8
hsCRP	<0.8 mg/dl	20.89			1.49		6.13		14.42	7.84	6.46	7.87
T-Bilirubin	0.2-1.3 mg/dl	0.77			0.52	0.66	0.72		0.34	0.35	0.77	0.38
ALT	5-40 IU/L	46			58	36	22		18	15	15	15
AST	5-34 IU/L	47									23	23
BUN	5-26 mg/dl	19	13		15	12	15		15	13	12	16
Creatinine	0.5-1.3 mg/dl	0.94	0.70		0.55	0.57	0.63		0.71	0.59	0.64	0.64
Ca	8.5-10.5 mg/dl	7.9			8.4		8.5			8.2		
Na	135-147 mmol/L	136	148		144	142	145		146	145	140	142
K	3.5-4.9 mmol/L	2.8	4.5		3.1	3.4	3.4		3.4	3.0	3.2	3.3
Mg	1.6-2.6 mg/dl	2.3			2.3		2.4			2.4		
P	2.7-4.5 mg/dl	3.9			3.3		3.1			3.5		
Prealbumin	18-38 mg/dl							19.6		12.4		15.1
Lactate	4.5-19.6 mg/dl	45.4	25.8									
WBC	3990-10390/uL	14.33	7.92		9.53	10.18	8.44		7.85	7.94	8.56	11.05
Neutrophil	40-74%	74.8	80.9		41.6	58.5	60.6		54.7	41.9	34.6	41.0
Hb	14-18 gm/dl	7.6	7.6		9.9	10.9	10.1		9.7	8.9	9.9	9.5
Platelet	130~400 x10 ³ /uL	335	252		252	250	269		292	299	329	336

表五 Valproic acid 與 ertapenem 之藥物交互作用評估表

問 題	是	否	不知道	分數
1. 關於此交互作用，是否曾有人體之可信報告？	+1	-1	0	1
2. 此交互作用是否與“影響藥物”之藥效、藥動性質相關？	+1	-1	0	0
3. 此交互作用是否與“受影響藥物”之藥效、藥動性質相關？	+1	-1	0	0
4. 此交互作用發生時間是否與兩藥使用時序相符？	+1	-1	0	1
5. 此交互作用是否在停用“影響藥物”後減輕？ (如未停用“影響藥物”，請填寫不知道，並跳過第 6 題)	+1	-2	0	1
6. 再投予“影響藥物”後，此交互作用是否再發生？	+2	-1	0	2
7. 是否有其他因素可能引起此交互作用？	-1	+1	0	1
8. “受影響藥物”血(或其他體液)中濃度變化是否與此交互作用預期反應一致？	+1	0	0	1
9. 是否有客觀事實(除第 8 題的藥物濃度外)證明此交互作用？	+1	0	0	0
10. 此交互作用是否與“影響藥物”劑量成正比？	+1	-1	0	0
交互作用之可能性：	總 分			7
<input type="checkbox"/> 極可能 (> 8 分) <input type="checkbox"/> 可能 (5 ~ 8 分) <input type="checkbox"/> 稍有可能 (2 ~ 4 分) <input type="checkbox"/> 可疑 (< 2 分)				

註：“影響藥物”為 ertapenem；“受影響藥物”為 valproic acid.

表六 Ertapenem 之不良反應評估表

問 題	是	否	不知道	分數
1. 關於此不良反應，以前是否曾有報告？	+1	0	0	1
2. 此不良反應是否發生在投予該懷疑藥物之後？	+2	-1	0	2
3. 此不良反應是否在停用該藥後或投予拮抗劑後改善？	+1	0	0	0
4. 停藥後再度投予該藥，不良反應是否又發生？	+2	-1	0	-1
5. 是否有其他因素可能引起此不良反應？	-1	+2	0	-1
6. 給予安慰劑後，此不良反應是否也會再發生？	-1	+1	0	0
7. 該藥物血中濃度是否已達中毒濃度？	+1	0	0	0
8. 藥物劑量與不良反應程度是否成正比？	+1	0	0	0

9. 病人是否曾對此藥或類似藥物產生過相同之不良反應？	+1	0	0	0
10. 是否有客觀事實證明此反應？	+1	0	0	1
不良反應之可能性：	總 分			2
□極可能 (≥9 分) □可能 (5~8 分) ■稍有可能 (1~4 分) □可疑 (≤0 分)				

Significant Drug Level Decrease Due to Interaction Between Valproic Acid and Carbapenem Antibiotics: A Case Report

Pei-Chun Lai^{1*}, Shu-Hui Yao^{1,2}, Zhen-Rung Lai^{1,2,3}, Yo-Wen Shieh^{1,2}

¹Department of Pharmacy, China Medical University Hospital, Taiwan

²School of Pharmacy, China Medical University, Taichung, Taiwan

³Graduate Institute of Chinese Pharmaceutical Science, China Medical University, Taiwan

ABSTRACT

Valproic acid (VPA) is an anticonvulsant and is recommend to monitor drug level during treatment for efficacy and safety concern. It is well known that combined use of valproic acid and macrolide antibiotics, rifampin, carbamazepine, lamotrigine or phenytoin will affect serum concentration of VPA. In addition, cases discussed about the serum VAP concentration caused by carbapenem antibiotics were published recently. We report this 64-year-old male case, whom treated with VPA for seizure control. Two carbapenems, ertapenem and tienam (imipenem 500mg/ cilastatin 500mg) were prescribed separately in the hospitalization. During the combination use of VPA and carbapenems, the serum level of VPA fell from 34.94 µg/ml to 3.0 µg/ml and 45.98 µg/ml to 29.3 µg/ml within several days. Our case revealed the significance of drug interaction between VPA and carbapenems. Three hypotheses may explain the interaction (a) increase VPA metabolism, (b) decrease VPA quantity liberated from VPA metabolites, and (c) retain VPA in red blood cell. In conclusion, we strongly suggest to monitor the drug level of VPA, when VPA and carbapenems used concurrently, and modify the regimen if indicated.

賴沛均等

Key words: Valproic acid, ertapenem, imipenem, carbapenems, drug monitoring, drug interaction.