doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 06. 004

· 论著 ·

3 例美罗培南联用丙戊酸钠致儿童癫痫加重的药物调整策略

倪铭[1,2],杨巧玲[1],孙华君[1],黄建权[1],胡文娟[1](1. 上海市儿童医院,上海交通大学医学院附属儿童医院,上海　200040;2. 绍兴市妇幼保健院,浙江绍兴　312000)

[摘要]**目的**:分析美罗培南联用丙戊酸钠(VPA)导致癫痫加重的原因,探讨临床可行的个体化治疗方案。**方法**:通过 3 例癫痫合并感染的患儿给予美罗培南联用 VPA 后的病情变化情况,进行病例分析和讨论。**结果**:持续使用美罗培南可显著降低癫痫患儿体内 VPA 血药浓度,使患儿处于癫痫发作的风险中,用药期间调整 VPA 剂量或剂型均未能提高 VPA 血药浓度。停用美罗培南后,VPA 血药浓度也未能即刻恢复,血药浓度恢复存在个体差异性。**结论**:在临床治疗过程中,应评估药物风险/获益,尽可能避免美罗培南和 VPA 联用,一旦联用需监测血药浓度;可考虑联合其他抗癫痫药物,制订个体化替代治疗方案。

[关键词]美罗培南;丙戊酸钠;相互作用;血药浓度
[中图分类号]R969. 3　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2023)06-0012-04

Drug Adjustment Strategies of Meropenem Combined with Sodium Valproate for 3 Cases of Children with Aggravated Epilepsy

Ni Ming[1,2], Yang Qiaoling[1], Sun Huajun[1], Huang Jianquan[1], Hu Wenjuan[1](1. *Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai* 200040, *China*; 2. *Shaoxing Maternity and Child Health Care Hospital, Zhejiang Shaoxing* 312000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the causes of aggravation of epilepsy induced by meropenem combined with sodium valproate (VPA), and to explore the clinically feasible individualized treatment regimen. **Methods**: Case analysis and discussion were carried out among 3 cases of epilepsy co-infected children after administered with a combination of meropenem and VPA. **Results**: Continuous use of meropenem significantly reduced VPA concentrations in children with epilepsy, putting children at risk for seizures. During this period, adjustment of VPA dose or dosage form failed to improve VPA blood concentration. After discontinuation of meropenem, the VPA concentration did not recover immediately, and there were individual differences in concentration recovery. **Conclusion**: In the course of clinical treatment, the risk/benefit ratio of the drug should be evaluated, and the combination of two drugs should be avoided as much as possible. Once combined, the blood concentration of the drug should be monitored, and other antiepileptic drugs should be combined to make an individualized alternative treatment strategy.

[**Keywords**] meropenem; sodium valproate; interaction; blood concentration

癫痫是一种脑部疾病,存在能产生癫痫发作的脑部持久性改变,并导致相应的神经生物学、认知、心理学及社会学等方面的后果。目前癫痫治疗仍以抗癫痫药物(AEDs)为主,药物治疗的目标是在无明显副作用的情况下,完全控制临床癫痫发作,而 AEDs 一旦开始使用,往往需长程治疗,突然撤药或减量均可能诱发癫痫发作。丙戊酸钠(VPA)属于广谱 AEDs,是特发性全面型癫痫的一线药物且首选治疗药物[1],临床应用广泛。美罗培南属于碳青霉烯类药物,对多种革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌和厌氧菌具有强大的抗菌活性,对多数 β-内酰胺酶高度稳定,为特殊限制级抗菌药物,多用于重症感染。美罗培南联用 VPA 可使 VPA 血药浓度显著降低,但临床有时存在癫痫患儿合并严重感染的治疗矛盾。本研究拟从临床药师的角度探讨并分析美罗培南联用 VPA 的药物相互作用特点。

1　病例资料

病例 1,女,7 岁,身高 125 cm,体质量 29 kg,因“脑积水脑室分流术后 2 年余,反复呕吐伴发热 12 h”入上海市儿童医院外科重症监护病房(SICU)治疗。完善相关检查,入院诊断为社区获得性肺炎、癫痫、脑动静脉瘘术后、重度脑积水、脑发育不全、房间隔缺损。先后给予头孢呋辛及头孢哌酮/舒巴坦钠静脉滴注抗感染,VPA、左乙拉西坦预防癫痫,相关药物对症治疗。入院第 13 天,患儿痰培养、大便培养均提示白色念珠菌感染,影像学检查提示双侧肺炎未好转、肺实变。综合考虑抗感染情况不佳,给予美罗培南联合氟康唑抗感染。第 14 天,患儿体温降至正常并保持平稳,咳嗽、精神、胃纳差好转。使用美罗培南期间,患儿双眼凝视、眨眼、四肢抖动次数增多,多次复查 VPA 血药浓度降低,经临床药学部和神

作者简介:倪铭(1994. 03-),女,硕士,药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: 1252148147@ qq. com。
通信作者:胡文娟(1982. 02-),女,硕士,副主任药师,主要从事儿科临床药学工作,E-mail: huwenjuan2006@ 163. com。

经内科会诊后，调整 VPA 口服溶液（德巴金）剂量至 24 mL（bid），左乙拉西坦由 0.5 g（bid）调整为晨剂量 0.625 g、晚剂量 0.5 g，患儿癫痫症状明显缓解。病例 1 AEDs 使用情况见表 1。

表 1　病例 1 AEDs 使用情况

药物	用法用量	时间
左乙拉西坦	0.5 g，口服，bid	D1～D20
	早 0.625 g，晚 0.5 g，口服	D21～D36
丙戊酸钠口服溶液（德巴金）	8 mL，口服，bid	D1～D15
	16 mL，口服，bid	D16～D20
	24 mL，口服，bid	D21～D36

病例 2，男，4 岁 6 个月，体质量 14 kg，因“睡眠打鼾 2 年，加重 1 个月”入院，完善相关检查后，诊断为颈部局部肿物（考虑丛状神经纤维瘤）、脑发育不全、癫痫、先天性上睑下垂、脊柱侧弯及右侧副耳、左耳慢性渗出性中耳炎。平素长期口服 VPA 口服溶液，入院后给予联用左乙拉西坦控制癫痫。入院第 3 天，于全麻下行“颈外径路左侧颈部肿物摘除术+经口右侧肿物射频消融术+咽腭成形术+扁桃体射频消融术+内镜下腺样体射频消融术+显微镜下左侧鼓膜置管术”。术后使用万古霉素抗感染，术后第 2 天，胸片示两肺渗出，炎症指标提示重症感染，加用美罗培南抗感染。入院第 7 天，感染控制佳。入院第 12 天，测定 VPA 血药浓度为 9.3 μg/mL，由于患儿癫痫未发作，未更改治疗。入院第 13 天，由儿科重症监护病房（PICU）转入普通病房后抽搐发作（如口唇发紫、双眼上翻等）多次，原 VPA 剂量 140 mg（bid）调整为 240 mg（bid），左乙拉西坦剂量 0.125 g（bid）调整为 0.25 g（bid），患儿癫痫控制良好。入院第 15 天，停用美罗培南，更改抗感染方案，7 d 后，复查 VPA 血药浓度为 79.1 μg/mL。VPA 血药浓度监测情况见图 1。

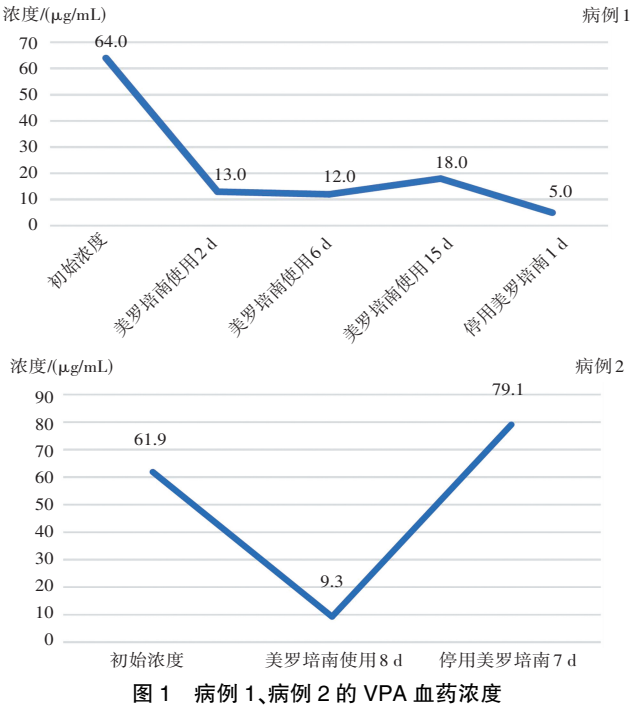


图 1　病例 1、病例 2 的 VPA 血药浓度

病例 3，男，8 个月 6 d，体质量 9 kg，因“反复无热抽搐 7 个月”入院，完善相关检查，基因检查结果显示 *ARX* 基因突变。入院诊断为癫痫（*ARX* 突变）、癫痫性脑病、发育迟缓。患儿于 1 月龄起病，入院后抽搐反复发作，形式多样，给予 VPA、托吡酯、氯硝西泮抗癫痫治疗。入院第 6 天，患儿肺部 CT 提示双肺感染，降钙素原（PCT）水平升高，考虑院内感染，给予美罗培南 0.18 g（ivgtt，q8h）抗感染，4 d 后停用改为头孢噻肟 0.4 g（ivgtt，q12h）抗感染，测得 VPA 血药浓度为 96.0 μg/mL。入院第 17 天，患儿肺炎病程已>10 d，考虑当前抗感染方案欠佳，拟升级为美罗培南抗感染，更改 VPA 口服溶液为缓释片，测得 VPA 血药浓度为 41.0 μg/mL，较前下降 57.2%。入院第 19 天，患儿抽搐反复发作，决定加用左乙拉西坦抗癫痫。患儿自入院以来，抽搐发作频繁，逐渐调整左乙拉西坦剂量至 40 mg/（kg·d），抽搐发作缓解。入院第 40 天，患儿好转出院。病例 3 AEDs 使用情况见表 2。

表 2　病例 3 AEDs 使用情况

药物	用法用量	时间
丙戊酸钠口服溶液（德巴金）	3 mL，口服，bid	D1～D9
	4 mL，口服，bid	D10～D11
	3 mL，口服，bid	D12～D17
丙戊酸钠缓释片（德巴金）	早 125 mg，晚 250 mg，口服	D18～D40
托吡酯胶囊	25.000 mg，口服，q12h	D1～D9
	28.125 mg，口服，q12h	D10～D13
	31.250 mg，口服，q12h	D14～D40
硝西泮片	1/6 片，口服，q12h	D1～D40
左乙拉西坦口服溶液	0.7 mL，口服，q12h	D19～D21
	0.9 mL，口服，q12h	D22～D30
	1.7 mL，口服，q12h	D31～D40

2　讨论

美国食品药品监督管理局（FDA）在 VPA 药品说明书中指出，VPA 与碳青霉烯类药物同时服用可导致 VPA 血药浓度降低，2 d 内可减少 60%～100%，有时可能引发惊厥或导致癫痫再发。患儿使用美罗培南后 1 d 内 VPA 血药浓度降幅可达 79.6%，与说明书情况一致。《抗微生物治疗指南》第 44 版明确指出，美罗培南与 VPA 联用，可使 VPA 血药浓度下降。我国《抗菌药物临床应用指导原则》也明确提出，碳青霉烯类抗菌药物联用 VPA 时，可能导致 VPA 血药浓度低于治疗浓度，增加癫痫发作风险，不推荐两者联用[2]。

关于碳青霉烯类药物和 VPA 相互作用的确切机制尚有争议，有以下几种可能的假设[3-4]：（1）抑制 VPA 经小肠上皮细胞基底膜侧的吸收；（2）降低 VPA 肠吸收和减少肝肠循环；（3）增加丙戊酸醛酸的合成并抑制其水解；（4）抑制红细胞的丙戊酸外流。其中，最可能的推测机制认为，碳青霉烯类抗菌药物不可逆地抑制胃肠道中的酰基肽水解酶，抑制该酶可阻止 VPA 在代谢过程中的

重吸收,因此会增加消除作用,表现为服用美罗培南后,体内 VPA 水平快速降低[5-6]。此外,碳青霉烯类药物中的 β-内酰胺可加速 VPA 的肾脏清除,导致 VPA 血药浓度降低,患儿将处于癫痫发作风险中,此时患儿可能不会当即发生癫痫,但是继续使用美罗培南后,会降低患儿脑组织 VPA 血药浓度,从而大大增加患者癫痫发作的风险[7]。美罗培南对 VPA 血药浓度的影响,目前甚至可作为 VPA 过量后的解毒剂使用[8],但此用法并不作为推荐。由此可见,碳青霉烯类药物可通过多方面多途径降低 VPA 血药浓度,许多研究也提出了其可能的作用机制,但具体机制还有待证实和进一步研究。在临床实践中,不可避免地同时使用有相互作用的药物,临床药师则更需关注药物相互作用情况。

2.1　调整 VPA 剂量可能对提升 VPA 血药浓度无效

碳青霉烯类抗菌药物对 VPA 血药浓度在吸收、分布、代谢、排泄等方面均有不同程度的影响。联用碳青霉烯类抗菌药物后,VPA 血药浓度明显降低、半衰期缩短、清除率增加,不同碳青霉烯类抗菌药物对 VPA 血药浓度的影响不同。其中,美罗培南降低 80%～90%、帕尼培南降低 70%、厄他培南降低 60%、亚胺培南降低 30%～40%[9]。Nacarkucuk E 等[10]报道了 3 例联用美罗培南的癫痫患者,将 VPA 剂量增至 150～200 mg/(kg · d)仍无法使 VPA 血药浓度回升。联合用药期间,增加 VPA 剂量并不能升高 VPA 血药浓度,即二者不存在剂量依赖性[9]。回顾本研究 3 例患儿临床资料,联用美罗培南后,VPA 血药浓度均有不同程度下降,联用美罗培南后考虑到药物相互作用,调整 VPA 剂型且加大了 VPA 剂量,考虑到缓释片的血药谷浓度大于片剂或口服液[11]。但监测 VPA 血药浓度后发现,加大 VPA 的剂量均未能使 VPA 血药浓度回升到初始浓度,与文献[9]结果一致。

2.2　停用美罗培南治疗策略分析

运用 MeSH 检索词,检索 PubMed 数据库中美罗培南联用 VPA 相关的文献,剔除不符合标准的研究文献。Miranda H M C 等[12]回顾性分析了同时接受 VPA 和碳青霉烯类药物治疗的 28 例患儿,其中 6 例在碳青霉烯类药物停药后监测了 VPA 血药浓度,5 例在停药 2～8 d 内 VPA 血药浓度未恢复至有效浓度,1 例在停药 11 d 后 VPA 血药浓度恢复至有效浓度。Sala P F 等[13]报道停用美罗培南 24 h 后 VPA 血药浓度开始恢复,3～17 d 可恢复至有效血药浓度。Haroutiunian S 等[14]分析 36 例美罗培南联合 VPA 患者临床资料后报道,停用美罗培南 1～7 d 后 VPA 血药浓度仍无法达到 50～100 μg/mL 的有效浓度,8～14 d 后逐渐升高。我国中南大学湘雅医院神经外科收集 381 例 VPA 患儿治疗药物监测(TDM)记录,停用美罗培南后需时 ≥ 7 d 恢复至 VPA 有效浓度[15]。结合本研究病例 1 患儿在停用美罗培南 1 d 后检测 VPA 血药浓度为 5 μg/mL,并未恢复至正常血药浓度;病例 2 在停用美罗培南 7 d 后测得体内 VPA 血药浓度从 9.3 μg/mL 恢复至 79.1 μg/mL。提示使用 VPA 抗癫痫的患儿在联用美罗培南后,也不能立即恢复 VPA 在体内的血药浓度,停用美罗培南后 VPA 血药浓度恢复至有效浓度需一定时间,可能具有个体差异性,因此在没有其他抗菌药物可选的情况下,停用美罗培南易导致病情加重,是不可行的。

癫痫患儿存在中枢神经系统感染风险,根据 2018 年国家卫生健康委员会发布的《碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则》,对于中枢神经系统感染患儿应选择美罗培南、帕尼培南。美罗培南作为碳青霉烯类抗菌药物,对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌和假单胞菌均有作用,适用于多重耐药或重症感染患者。在碳青霉烯类药物中,亚胺培南、比阿培南、厄他培南均不宜用于中枢神经系统感染患儿,比阿培南不推荐用于儿童,而且碳青霉烯类药物对 VPA 血药浓度均有不同程度的影响,在碳青霉烯类药物中挑选替代美罗培南的药物也不适宜。

儿童是一个特殊的群体,既要安全用药,又要满足治疗重症感染和多重耐药的需求。如氨基糖苷类药物对儿童听力及肾功能可造成损害、四环素类药物可引起牙釉质发育不良及骨生长抑制等。选用治疗药品时需考虑临床用药风险/获益比。综上所述,本研究 3 例患儿均存在使用美罗培南的必要性,频繁更换抗菌药物易导致细菌耐药也不能保证疗效,不利于控制感染。

2.3　联合其他 AEDs 可暂缓患儿癫痫发作

癫痫的药物治疗原则:依据发作类型与症状选药,尽可能单药治疗,第一种药物治疗失败后需考虑选用不同机制且具有协同作用的“多药治疗”[16],应达到“不增加不良反应而获得满意的发作控制”的目的。回顾本研究 3 例患儿临床资料,均为多药联合治疗,且均联用了左乙拉西坦。左乙拉西坦是吡咯烷酮衍生物类 AEDs,可有效抑制神经细胞异常放电过程,并不会对正常神经细胞活动造成影响,且药物相互作用较少,代谢不受其他 AEDs 的影响,是目前安全性和耐受性较好的 AEDs。《抗癫痫药物应用专家共识》指出,儿童全面性发作可首选拉莫三嗪和左乙拉西坦[1]。其中,左乙拉西坦的药物相互作用很少,适合与 VPA 联用[16]。

VPA 是一种不含氮的临床一线广谱 AEDs。有研究表明,VPA 可调节离子电流,促进 γ-氨基丁酸(GABA)在神经细胞的传递,增加抑制性神经递质 GABA 的合成和减少其降解,从而升高 GABA 的浓度,降低神经细胞的兴奋性而抑制癫痫发作[17]。2015 年欧洲神经病学研究院(EAN)推荐 VPA 用于治疗女童癫痫。VPA 可作为癫痫综合征的一线治疗药物,包括强直性阵挛性癫痫发作相关的全身综合征,但不可作为局灶性癫痫的一线治疗药物[18-19]。

VPA 和左乙拉西坦联用具有明显协同效应,且对患儿认知功能的影响较弱[20]。本研究 3 例患儿增加 VPA 剂量的同时均调整左乙拉西坦剂量或加用左乙拉西坦抗癫痫。结合患儿临床表现,病例 1 逐渐增加 VPA 和左乙拉西坦剂量,患儿双眼凝视、眨眼、四肢抖动症状明显

缓解;病例 2 在 VPA 血药浓度下降后并未立即调整 VPA 和左乙拉西坦剂量,后续增加 VPA 和左乙拉西坦剂量后,癫痫控制良好;病例 3 在加用抗癫痫药物左乙拉西坦且增加剂量后,癫痫发作得以控制。综上所述,加用 AEDs 如左乙拉西坦或增加联用 AEDs 的剂量可缓解癫痫发作症状。

3 小结

癫痫是一种慢性疾病,随着对疾病本质认识的深入,合理用药和药物相互作用是临床药师关注的重点。美罗培南为患儿抗重症感染所必需,VPA 作为广谱 AEDs 仍为多数患儿抗癫痫首选,但因两者药物相互作用致 VPA 血药浓度显著降低,影响抗癫痫效果。在临床实践中,本研究 3 例患儿美罗培南和 VPA 联用显著降低了 VPA 血药浓度,且调整 VPA 剂量后癫痫发作控制仍欠佳,且不能提升 VPA 血药浓度。此外,VPA 与左乙拉西坦联用并通过调整左乙拉西坦剂量可很大程度上改善患儿癫痫发作情况。

碳青霉烯类药物的临床应用越来越广泛,与 VPA 联用的案例也逐渐增多。在药物相互作用下,加大 VPA 剂量可能对提高血药浓度作用不大,VPA 血药浓度较低导致抗癫痫作用发挥不够完全,临床应尽可能避免美罗培南和 VPA 联用。若不可避免,应密切监测 VPA 血液和脑脊液中的浓度。若 VPA 血药浓度显著降低或癫痫恶化,可考虑调整给药方案或替代治疗。调整联用的 AEDs 剂量或加用其他 AEDs 不失为一种补救方案,甚至可酌情更换抗菌药物抗感染。

参考文献:

[1] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(1): 56-65.

[2]《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则: 2015 年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 25.

[3] WEN Z P, FAN S S, DU C, et al. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients [J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(2): 221-227.

[4] TORII M, TAKIGUCHI Y, IZUMI M, et al. Carbapenem antibiotics inhibit valproic acid transport in Caco-2 cell monolayers [J]. Int J Pharm, 2002, 233(1-2): 253-256.

[5] DREUCEAN D, BERES K, MCNIERNEY-MOORE A, et al. Use of meropenem to treat valproic acid overdose [J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(11): 2120. e5-e7.

[6] ISHIKAWA T, OTAKI H, MIZUTA S, et al. Computational study of the competitive binding of valproic acid glucuronide and carbapenem antibiotics to acylpeptide hydrolase [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2017, 32(4): 201-207.

[7] 李娅娟, 孙伟. 丙戊酸钠与其他抗癫痫药物之间的相互作用[J]. 首都医药, 2002, 9(6): 1.

[8] THOMAS C, PRIANO J, SMITH T L. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose [J]. Am J Emerg Med, 2020, 38(3): e1-e2.

[9] 李爽, 李新林, 周敬凯, 等. 不同碳青霉烯类抗菌药物对丙戊酸血药浓度的影响[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(4): 387-390.

[10] NACARKUCUK E, SAGLAM H, OKAN M. Meropenem decreases serum level of valproic acid [J]. Pediatr Neurol, 2004, 31(3): 232-234.

[11] 石宏, 谢军平, 相恒杰. 不同剂型 VPA 治疗儿童癫(癎)血药浓度监测及临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(23): 25-26.

[12] MIRANDA H M C, ALCARAZ R A J, ESCUDERO V V, et al. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: what about levels in pediatrics [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2015, 19(2): 155-161.

[13] SALA P F, PADULLÉS Z N, HIDALGO A E, et al. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem [J]. Anales De Pediatría, 2006, 64(1): 93-95.

[14] HAROUTIUNIAN S, RATZ Y, RABINOVICH B, et al. Valproic acid plasma concentration decreases in a dose-independent manner following administration of meropenem: a retrospective study [J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49(11): 1363-1369.

[15] WEN Z P, FAN S S, DU C, et al. Drug-drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients [J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(2): 221-227.

[16] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南癫痫病分册(2015)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 38-55.

[17] ROMOLI M, MAZZOCCHETTI P, D'ALONZO R, et al. Valproic acid and epilepsy: from molecular mechanisms to clinical evidences [J]. Curr Neuropharmacol, 2019, 17(10): 926-946.

[18] TOMSON T, MARSON A, BOON P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential [J]. Epilepsia, 2015, 56(7). doi: 10.1111/epi.13021.

[19] TOLEDO M, MOSTACCI B, BOSAK M, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience--a European perspective [J]. J Neurol, 2021, 268(8): 2735-2748.

[20] 凌玲. 丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗脑卒中后癫痫的疗效及安全性分析[J]. 临床医学, 2018, 38(5): 106-107.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2022-07-12 修回日期:2022-08-19)

《儿科药学杂志》投稿网址:http://www.ekyxzz.com.cn。