

# Interacción farmacocinética entre ácido valproico y antibióticos carbapenémicos: descripción de tres casos

F. LLINARES TELLO, N. BOSACOMA ROS, C. HERNÁNDEZ PRATS, E. CLIMENT GRANA,  
J. SELVA OTAOLAURRUCHI, J. P. ORDOVÁS BAINES

*Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante*

## Resumen

Existen referencias en la literatura que indican que los antibióticos carbapenémicos disminuyen las concentraciones plasmáticas de ácido valproico en pacientes epilépticos. El resultado de esta interacción podría traducirse en la aparición de crisis epilépticas en estos pacientes.

Con el fin de clarificar el posible mecanismo implicado en la interacción entre carbapenemes y ácido valproico se han desarrollado diversos estudios en animales de experimentación. Sin embargo, el mecanismo concreto sigue sin determinarse.

En este trabajo se describen tres casos detectados en nuestro hospital durante un periodo de tiempo de tres meses, coincidiendo uno de ellos con la aparición de convulsiones. Además, se recogen los distintos mecanismos de interacción propuestos, así como los casos publicados hasta la fecha.

De todo ello se desprende la necesidad de proceder con precaución a la hora de emplear estos potentes antibióticos en asociación con ácido valproico.

**Palabras clave:** Ácido valproico. Imipenem. Meropenem. Niveles plasmáticos. Interacción farmacocinética. Epilepsia. Convulsiones.

## Summary

A number of literature references suggest that carbapenem-like antibiotics decrease plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. This interaction may result in a recurrence of epileptic seizures in these patients.

To clarify the possible mechanism of such carbapenem-valproic acid interaction several experimental studies have been carried out in animals. However, the mechanism of this drug-drug interaction is as yet uncertain.

In this article we report three new cases that were observed in our hospital within three months. One of these patients developed seizures. We also review the different mechanisms proposed, as well as cases published to this day.

All these data demonstrate that care should be taken in using these potent antibiotics in patients receiving valproic acid.

**Key words:** Valproic acid. Imipenem. Meropenem. Plasma levels. Pharmacokinetic interaction. Epilepsia. Seizures.

## INTRODUCCIÓN

Los antibióticos carbapenémicos poseen un amplio espectro de actividad antibacteriana y, frecuentemente, son empleados en el tratamiento de una gran variedad de infecciones. Pueden ser utilizados para el tratamiento de infecciones graves en pacientes epilépticos que reciben tratamiento concomitante con ácido valproico (AVP). Como quiera que entre sus efectos secundarios se ha descrito su carácter epileptógeno, podrían asociarse con AVP para evitar la aparición de convulsiones mientras se administre el antibiótico.

Sin embargo, las interacciones potenciales entre antibióticos carbapenémicos y AVP se encuentran muy poco descritas en la literatura. Recientemente, se han publicado varios casos en los que la coadministración de un antibiótico carbapenémico provocó la reducción de la concentración plasmática de AVP en pacientes epilépticos, observándose la aparición de crisis epilépticas en alguno de ellos.

En este trabajo presentamos tres pacientes con epilepsia diagnosticados de infecciones graves, tratados con AVP y carbapenemes, en los que se observó una disminución de la concentración plasmática de AVP muy significativa, atribuible a una interacción farmacocinética entre ambos medicamentos.

*Recibido:* 13-01-2003

*Aceptado:* 24-04-2003

*Correspondencia:* Francisca Llinares Tello. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante. C/ Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. e-mail: paquillinares@eresmas.com

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Varón de 28 años y 45 kg de peso. Diagnosticado de déficit cognitivo secundario a traumatismo cráneo-encefálico con pérdida de masa cerebelosa y epilepsia a los 7 años; y en la actualidad, portador de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) para alimentación enteral. Sufre múltiples ingresos por crisis epilépticas generalizadas, intoxicación por fármacos antiepilépticos y abandono de la medicación, con cuadros de insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración.

Recibía tratamiento crónico ambulatorio con solución de AVP (Depakine®) 500 mg/6 h vía PEG, con una concentración plasmática previa a la dosis ( $C_{\min}$ ) anterior al ingreso de 80 µg/mL. A los 7 días de efectuarse esta determinación, el paciente acudió al Servicio de Urgencias por presentar un nuevo episodio de crisis comicial con fiebre y neumonía por aspiración, quedando en estado de coma y determinándose una concentración plasmática de AVP de 44 µg/mL.

Ingresó en el Servicio de Medicina Interna, donde se le prescribió tratamiento antibiótico con gentamicina y clindamicina, y perfusión intravenosa continua de AVP de 1.000 mg/24 h. El tercer día de ingreso hospitalario, ante el empeoramiento de la situación clínica del paciente y el aislamiento en un cultivo de esputo de *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*, se modificó el tratamiento antibiótico a imipenem 1.000 mg/8 h vía intravenosa y se cambió la vía de administración de AVP por sonda PEG, 400 mg/6 h. Tras 4 días de tratamiento con imipenem se redujo la dosis diaria a 500 mg/8 h durante un total de 10 días más, observándose una buena evolución clínica.

Se registraron concentraciones plasmáticas de AVP de 24 y 33 µg/mL los días 4 y 11 de tratamiento con imipenem, sin que se repitieran las convulsiones.

Finalmente, el paciente fue dado de alta en régimen de ingreso en la Unidad de Hospitalización a Domicilio, manteniéndose la misma pauta de administración de AVP, con la que se han informado  $C_{\min}$  de 49 y 58 µg/mL en controles posteriores (Fig. 1).

### Caso 2

Mujer de 71 años y 75 kg de peso, que permaneció ingresada en el Servicio de Reanimación durante 45 días, tras ser intervenida quirúrgicamente de meningioma gigante fronto-basal derecho (craniectomía fronto-basal y exéresis subtotal). Durante su estancia en dicha unidad permaneció intubada con ventilación mecánica, presentando múltiples infecciones respiratorias; y se evidenció hemiplejía izquierda y alteración del nivel de conciencia. Posteriormente fue trasladada al Servicio de Neurocirugía presentando respiración espontánea por traqueostomía, y se le colocó una sonda nasogástrica (SNG) para alimentación enteral.

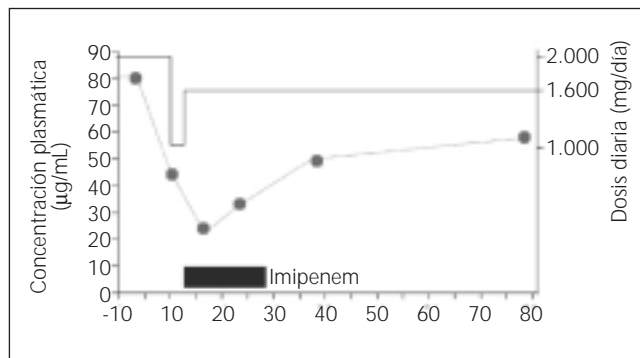


Fig. 1.- Representación de la relación temporal entre la dosis de AVP (—), la concentración plasmática (●) y la administración concomitante de imipenem ( ) en el caso 1.

A los 7 días de estancia en esta unidad, presentó un episodio de temblor generalizado que posteriormente se atribuyó a crisis convulsivas por lo que se le prescribió tratamiento con solución de AVP (Depakine®) 500 mg/8 h por SNG registrándose una  $C_{\min}$  de AVP en plasma de 57 µg/mL a las 48 horas. El cuarto día de tratamiento con AVP y ante el diagnóstico añadido de neumonía nosocomial, confirmado posteriormente por el aislamiento en una colección purulenta de *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*, se sustituyó el tratamiento antibiótico previo por meropenem 1.000 mg/8 h por vía intravenosa, asociado a ciprofloxacino intravenoso, 400 mg/12 horas. La paciente evolucionó satisfactoriamente, presentando una significativa mejoría neurológica y respiratoria. En esta situación, el día 9 de tratamiento con meropenem la paciente presentó tres episodios repetidos de crisis comiciales parciales simples, que fueron tratadas con diazepam intravenoso. En ese momento se determinó la concentración plasmática de AVP que se situó en 14 µg/mL, por lo que se optó por la administración de una dosis de carga de 1.200 mg de AVP vía intravenosa y se continuó con la pauta posológica previa. A las 36 horas de la determinación analítica anterior, la determinación de  $C_{\min}$  de AVP se mantenía en 13 µg/mL.

Teniendo en cuenta el estado afebril de la paciente durante varios días y la potencial interacción farmacocinética AVP-meropenem, tal y como se indicó en el correspondiente informe farmacocinético-clínico, se decidió un cambio de tratamiento antibiótico a ceftriaxona y amplicilina, de acuerdo con el antibiograma disponible. Transcurridos 15 días desde la última administración de meropenem, se realizó de nuevo una determinación de  $C_{\min}$  de AVP, que se situó en 45 µg/mL, sin que hasta esa fecha se hubiera repetido el cuadro convulsivo (Fig. 2).

Ante la evolución que presentó la paciente, con leve y lenta mejoría global y de nivel de conciencia, tras 101 días de estancia hospitalaria fue trasladada a su hospital de referencia.

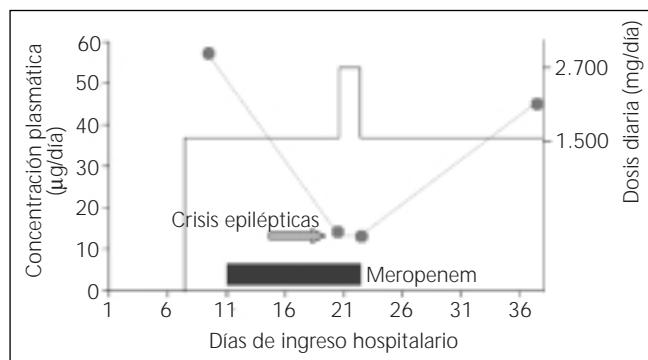


Fig. 2.- Representación de la relación temporal entre la dosis de AVP (—), la concentración plasmática (•) y la administración concomitante de meropenem ( ) y los episodios de crisis epilépticas (→) en el caso 2.

### Caso 3

Varón de 24 años de edad y 60 kg de peso, diagnosticado de neurofibromatosis tipo II, con meningiomas múltiples (varias intervenciones quirúrgicas para exéresis tumoral), paraparesia espástica por compresión medular, hemiplejía central y panhipopituitarismo. Contaba con múltiples ingresos previos por neumonías aspirativas en los que presentó crisis comiciales relacionadas con la administración de imipenem. Recibía nutrición enteral a través de una sonda PEG y tratamiento crónico con hidrocortisona, levotiroxina, desmopresina y AVP 800 mg/12 h, en solución (Depakine®) vía PEG. Con esta pauta posológica mantenida se determinó  $C_{min}$  de AVP previa al ingreso de 69 µg/mL.

El paciente ingresó en el Servicio de Endocrinología tras la aparición de un cuadro de fiebre y disnea progresivo que fue diagnosticado de sobreinfección respiratoria. En ese momento se modificó el tratamiento antiepiléptico a AVP 500 mg/12 h, y ante la sospecha de que *Pseudomonas aeruginosa* fuese el microorganismo implicado en el proceso febril, se inició tratamiento antibiótico con levofloxacino y ceftazidima, que se mantuvo durante 15 días. Dada la persistencia de cultivos de esputo y aspirado bronquial positivos a *Pseudomonas aeruginosa* con dos subpoblaciones diferentes, y hemocultivos positivos a *Candida albicans*, se decidió modificar el tratamiento a fluconazol 200 mg/12 h y meropenem 1.000 mg/8 h intravenosos.

A los 4 días de iniciar el nuevo tratamiento antibiótico se extrajo una muestra de sangre para la determinación de  $C_{min}$  de AVP que resultó inferior al límite de detección del inmunoensayo empleado en el analizador *Dimension XpandR* (Dade Behring Inc., Newark, EE.UU.), que cuenta con un intervalo de medida de 3 a 150 µg/mL.

Puesto que el tratamiento con meropenem estaba previsto que finalizara en 4 días se optó por un cambio en la vía de administración de AVP a una perfusión intravenosa continua de 400 mg/12 h. Sin embargo, los niveles

obtenidos a los 3 días de iniciar esta nueva pauta posológica continuaban siendo indetectables; si bien en este caso tampoco se registró ningún episodio de convulsiones.

Una vez concluido el tratamiento con meropenem, se retomó la administración de VPA vía PEG 500 mg/12 h, con lo cual se observó una recuperación de las concentraciones plasmáticas de AVP, determinándose una  $C_{min}$  de 37 µg/mL el noveno día. Posteriormente, el paciente fue dado de alta y seguido por la Unidad de Hospitalización a Domicilio, con la pauta previa al ingreso de 800 mg/12 h de AVP vía PEG, determinándose de este modo una  $C_{min}$  de 53 y 73 µg/mL los días 17 y 31 respectivamente, desde la última dosis de meropenem (Fig. 3).

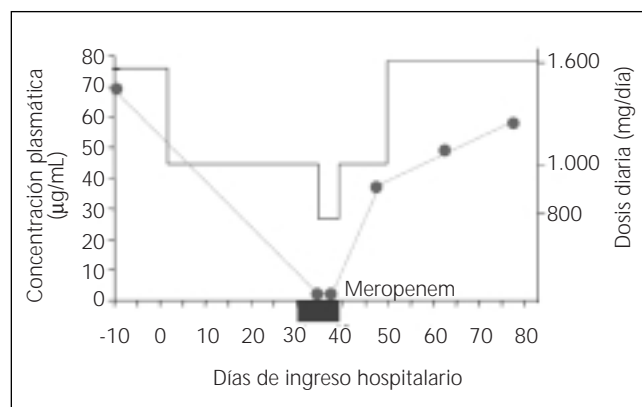


Fig. 3.- Representación de la relación temporal entre la dosis de AVP (—), la concentración plasmática (•) y la administración concomitante de meropenem ( ) en el caso 3.

## DISCUSIÓN

### Ácido valproico

AVP es un fármaco anticonvulsivante empleado frecuentemente en el tratamiento de varios tipos de epilepsia. Se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal. Es eliminado prácticamente en su totalidad mediante metabolismo hepático, principalmente por glucuronidación del grupo ácido carboxílico presente en su molécula, aunque también intervienen en este proceso otras rutas minoritarias como la  $\beta$ -oxidación y la  $\omega$ -hidroxilación. El metabolito glucurónido es, posteriormente, excretado en orina y en bilis. Menos del 4% de la dosis administrada se elimina por orina de forma inalterada. En el tratamiento con AVP es importante la monitorización de sus concentraciones plasmáticas con el fin de evitar dosis subterapéuticas o tóxicas. Su ámbito terapéutico habitualmente aceptado es de 50 a 150 µg/mL. Concentraciones plasmáticas superiores a 200 µg/mL se sue-

len asociar con la aparición de reacciones adversas. Para este anticomitial se han descrito numerosos tipos de interacciones con otros fármacos administrados concomitantemente (1).

## Carbapenemes

Los antibióticos carbapenémicos se caracterizan por poseer una actividad moderada frente a bacterias gram-positivas, y una actividad potente contra bacterias aerobias y anaerobias gramnegativas. En nuestro país hay dos carbapenemes comercializados actualmente: imipenem y meropenem. Se han registrado casos de convulsiones con imipenem, particularmente en pacientes con historia de lesiones del sistema nervioso central y/o pobre función renal. Comparado con imipenem, meropenem posee menor afinidad por el receptor de GABA y, por tanto, un menor potencial como inductor de convulsiones; por lo que resulta adecuado, incluso a dosis elevadas, para el tratamiento de pacientes con infecciones del sistema nervioso central (2). Los antibióticos carbapenémicos se asocian frecuentemente con muchos otros fármacos, pero son pocas las interacciones medicamento-medicamento descritas hasta la fecha. De hecho, no se encuentra ninguna referencia acerca de la interacción entre AVP y carbapenemes en las fuentes de consulta empleadas habitualmente (3,4), únicamente tras una minuciosa búsqueda en Medline se obtiene la información expuesta en este trabajo.

## Casos publicados en humanos

Los primeros casos documentados de interacción farmacocinética entre AVP y carbapenemes se comunicaron en el año 1997 por Nagai y cols. (5). Estos autores describían una disminución de la concentración plasmática de AVP en tres niños epilépticos que recibían tratamiento oral crónico con este anticomitial, al asociar panipenem, un carbapenem comercializado en Japón (6), por diagnóstico de empiema pleural en dos de ellos y de neumonía recurrente en el tercero. En dos de los niños esta interacción tuvo como consecuencia un aumento en la frecuencia de aparición de episodios convulsivos. Una vez finalizado el tratamiento con panipenem, las concentraciones plasmáticas de AVP se situaron de nuevo en valores terapéuticos en aproximadamente 10 días.

Un año después, de Turck y cols. (7) publicaron la reducción significativa de concentraciones plasmáticas de AVP tras ser administrado en perfusión intravenosa continua, en dos pacientes adultos ingresados en la Unidad de Neurocirugía que recibieron tratamiento concomitante con meropenem. La semivida de eliminación plasmática ( $t_{1/2}$ ) calculada para AVP, a partir del análisis de las muestras de sangre obtenidas, fue de 4 horas, cuando habitualmente es de aproximadamente 15 horas. Ninguno de los

pacientes desarrolló crisis epilépticas a pesar de que, en ambos casos, tras 24 horas de la instauración del tratamiento antibiótico, se determinaron concentraciones plasmáticas de AVP inferiores a 20  $\mu\text{g/mL}$  que no se elevaron a pesar de incrementar la dosis administrada. El porcentaje de reducción de niveles plasmáticos de AVP en estos pacientes fue de aproximadamente el 90%. En uno de los pacientes, después de tres días de registrar estos bajos niveles, AVP se sustituyó por fenitoína, con la que se alcanzaron concentraciones plasmáticas mantenidas entre 10 y 20  $\mu\text{g/mL}$  sin necesidad de ajuste posológico.

Ese mismo año, Yamagata y cols., (8) estudiaron tres casos de pacientes con retraso mental en tratamiento con AVP en solución, administrado vía PEG, y diagnosticados de neumonía. En ellos panipenem se presentaba como responsable de la disminución, aproximadamente en un 40%, de los niveles plasmáticos de AVP, manifestándose en dos de los pacientes la aparición de crisis epilépticas. La recuperación paulatina de las concentraciones plasmáticas de AVP hacia valores terapéuticos en estos pacientes se inició tras 24 horas desde la administración de la última dosis de panipenem, y sin necesidad de modificar el régimen de dosificación.

Todos estos estudios inducen a pensar que esta interacción farmacocinética también puede ocurrir cuando es imipenem el antibiótico empleado en el tratamiento de infecciones complicadas en pacientes epilépticos tratados con AVP, al igual que se ha descrito con panipenem y meropenem, pese a que no se ha encontrado registrado ningún caso en la bibliografía consultada.

## Mecanismo implicado en la interacción farmacocinética

La interacción farmacológica entre AVP y carbapenemes es una interacción de tipo farmacocinética, apreciándose en cada uno de los casos descritos una reducción significativa del nivel plasmático de AVP. Son diversos los estudios acerca del mecanismo implicado en esta interacción publicados en la literatura, basados en investigaciones sobre modelos animales de experimentación. En las primeras series de estudios *in vivo* se demostró que la administración intravenosa de panipenem reducía significativamente  $t_{1/2}$  pero no alteraba la concentración plasmática máxima de AVP tras su administración oral en monos y perros (9).

Los primeros en proponer un posible mecanismo fueron Kojima y cols. en 1998, al observar que panipenem, tras una administración intravenosa única, disminuía la concentración plasmática de AVP en ratas sin el conducto biliar canulado; mientras que no observaban este efecto en el grupo de ratas con el conducto biliar canulado. Descartaban la participación de un mecanismo de inhibición competitivo a nivel de los lugares de unión a proteínas plasmáticas puesto que el porcentaje de unión a las mis-

mas de carbapenemes es de aproximadamente un 7%. Y postulaban como mecanismo responsable de los cambios farmacocinéticos inducidos por panipenem, la supresión de la recirculación enterohepática de AVP debido a la disminución en el número de bacterias entéricas capaces de desconjugar la molécula de glucurónido de AVP, con lo cual se reduciría la reabsorción de AVP (10).

Posteriormente, Yamamura y cols., estudiaron la interacción entre panipenem y AVP en ratas nefrectomizadas y hepatectomizadas. Tras la administración de panipenem, tanto en el grupo control como en el de ratas nefrectomizadas detectaron un incremento significativo del aclaramiento total y, por tanto, una reducción significativa de  $t_{1/2}$  de AVP. Sin embargo, no se vio afectado el comportamiento farmacocinético de AVP en ratas hepatectomizadas. Además, demostraron que panipenem no afectaba a la unión de AVP a proteínas plasmáticas ni al mecanismo de difusión pasiva implicado en la captación de AVP por el hepatocito. Por todo ello, los autores concluían que el aumento del aclaramiento total de AVP por panipenem es, principalmente, debido al incremento del aclaramiento intrínseco hepático, especialmente al incremento en la glucuronidación de AVP (11). Sin embargo, dada la rapidez con que se manifiesta la reducción o recuperación de la concentración plasmática de AVP, parecía improbable que se tratara de un mecanismo de inducción enzimática, ya que normalmente tarda en expresarse varios días y el efecto suele permanecer también varios días tras la interrupción del tratamiento.

Un año más tarde, estos mismos autores publicaron que el incremento de la glucuronidación de AVP no es debido a un incremento de la actividad enzimática de las UDP-glucuronosiltransferasas, sino que el tratamiento *in vivo* con panipenem da lugar a un aumento significativo de los niveles hepáticos del ácido UDP-glucurónico, de aproximadamente 1,7 veces, probablemente al provocar un incremento de la glucogenólisis hepática (12).

Sin embargo, las investigaciones posteriores de Torii y cols., derivaron en un mecanismo de interacción distinto a los descritos anteriormente. En sus ensayos con ratas, el tratamiento con una única administración intravenosa de imipenem o panipenem antes de la administración oral de AVP indujo un descenso de la concentración máxima y del área bajo la curva de niveles plasmáticos de AVP. Por el contrario, no observaron esta interacción cuando la administración de AVP se realizó vía intravenosa. Puesto que los antibióticos carbapenémicos se distribuyen a intestino delgado tras su administración intravenosa, según estos autores ello podría explicar la inhibición de la absorción intestinal de AVP por carbapenemes (13,14).

Por otra parte, Yokogawa y cols. establecieron un modelo farmacocinético, a partir de los resultados obtenidos en conejos, para tratar de clarificar el efecto del tratamiento con meropenem sobre la cinética de disposición de AVP, sus metabolitos y sus glucurónidos. De sus estudios expusieron que el aumento del aclaramiento total de AVP, en caso de emplearse combinado con meropenem,

se relacionaba íntimamente con el aumento del aclaramiento renal del glucurónido, y que sería posible que tuviera lugar la supresión de la hidrólisis hepática del conjugado a AVP por efecto de meropenem (15).

Una consideración a tener en cuenta es que mientras que AVP presenta una intensa recirculación enterohepática en ratas, esto no ocurre en humanos, debido a las diferencias existentes en el metabolismo entre las distintas especies, por lo que los resultados obtenidos en estos estudios con animales de experimentación no pueden ser extrapolados directamente al hombre (16).

## COMENTARIO

En nuestro centro, un hospital general universitario de 800 camas, durante un periodo de seguimiento de 3 meses, se ha detectado la disminución significativa de la concentración plasmática de AVP en 3 pacientes epilépticos, ingresados en unidades clínicas diferentes, que recibían tratamiento concomitante con carbapenemes. En uno de los pacientes la interacción farmacológica tuvo consecuencias clínicas graves, puesto que la solicitud de niveles plasmáticos de AVP se realizó precisamente por coincidir con la aparición de episodios de crisis comiciales. En dos de los casos el antibiótico implicado fue meropenem, mientras que en el tercero fue imipenem, siendo éste el primer caso descrito en la literatura.

Encontramos una relación causa-efecto directa puesto que en los tres casos, aunque se administraron otros fármacos concomitantemente, la concentración plasmática de AVP se redujo sólo tras el inicio de la terapia con imipenem o meropenem. Y sólo al suspender la administración de estos antibióticos la concentración plasmática de AVP volvió a situarse en los valores previos.

Finalmente, como conclusión consideramos de importancia recordar que a pesar de que meropenem posee una menor capacidad de causar convulsiones comparado con imipenem, la administración de ambos antibióticos en pacientes epilépticos tratados con AVP podría asociarse con serios efectos adversos, como consecuencia de una significativa reducción de la concentración plasmática de AVP a valores potencialmente subterapéuticos. Por ello, en esta situación cabría plantearse la selección de otro antibiótico, en función del patrón de sensibilidades del microorganismo aislado en cada caso; o bien considerar la sustitución del tratamiento con AVP por otro anticonvulsivo.

Dadas las consecuencias derivadas de esta interacción, y tras la evaluación de todos los mecanismos planteados, se desprende que son necesarios más estudios acerca del efecto de los antibióticos carbapenémicos sobre el metabolismo y la excreción de AVP y sus metabolitos, para llegar a clarificar completamente el mecanismo implicado en esta interacción farmacocinética altamente significativa.

## Bibliografía

---

1. Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 367-89.
2. 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: 207-23.
3. Micromedex (R) 1974-2002. Healthcare Series Vol. 114. Consultado el 07/01/03.
4. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 32<sup>nd</sup> ed. London: Pharmaceutical Press, 1999.
5. 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.
6. Shimada J, Kawahara Y. Overview of a new carbapenem, panipenem/betamipron. *Drugs Exp Clin Res* 1994; 20: 241-5.
7. 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.
8. 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.
9. Nouda H, Pérez RM. The effect of meropenem on pharmacokinetics of antiepileptic drugs in cynomolgus monkeys. *Clin Rep* 1997; 31: 3205-16.
10. Kojima S, Nadal 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.
11. 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.
12. Yamamura N, Imura K, Naganuma H. Panipenem, a carbapenem antibiotic, increases the level of hepatic UDP-glucuronic acid in rats. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1484-6.
13. 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.
14. Torii M, Takiguchi Y, Izumi M, Fukushima T, Yokota M. Carbapenem antibiotics inhibit valproic acid transport in Caco-2 cell monolayers. *Int J Pharm* 2002; 233: 253-6.
15. Yokogawa K, Iwashita S, Kubota A, Sasaki Y, Ishizaki J, Kawahara M, et al. Effect of meropenem on disposition kinetics of valproate and its metabolites in rabbits. *Pharm Res* 2001; 18: 1320-6.
16. Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 67-83.