

## Клинический случай снижения эффективности вальпроевой кислоты на фоне антибактериальной терапии имипенемом/циластатином в педиатрической практике

А.Б. Строк<sup>1,2</sup>, М.С. Ченкуров<sup>2</sup>, М.Н. Костылева<sup>1,3</sup>, Д.А. Умуткузина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России 119571, г. Москва, Ленинский пр., 117

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

### Резюме

Описан клинический случай совместного применения вальпроевой кислоты и циластатина/имипенема у девочки 17 лет в условиях педиатрического стационара, получающей лечение по поводу эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими судорогами. После подбора противоэпилептической терапии, которая сопровождалась достижением терапевтической концентрации вальпроатов, превышающей 80 мкг/мл, состояние ребенка стабилизировалось, приступы эпилепсии не повторялись. Однако в стационаре у девочки развилась пневмония, по поводу которой был назначен имипенем/циластатин. На фоне совместного применения препаратов отмечено снижение уровня вальпроевой кислоты в плазме крови менее 50 мкг/мл, сопровождающееся повторным возникновением эпилептических приступов. Коррекция противоэпилептической терапии фенобарбиталом не привела к прекращению приступов. Отмена имипенема/циластатина сопровождалась повышением содержания вальпроевой кислоты в плазме крови более 50 мкг/мл, что соответствует рекомендованному терапевтическому диапазону, и на протяжении двух недель достигла величины, максимально приближенной к значениям до назначения имипенема/циластатина. Сделан вывод о необходимости проведения терапевтического лекарственного мониторинга у детей, получающих совместно вальпроевую кислоту и имипенем/циластатин (бета-лактамы антибиотик из группы карбапенемов), опираясь на известные механизмы фармакокинетического взаимодействия.

**Ключевые слова:** противоэпилептическая терапия, вальпроаты, лекарственное взаимодействие, терапевтический лекарственный мониторинг, комбинированная терапия, эпилепсия, судороги.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Строк А.Б., e-mail: strok\_ab@pfur.ru

**Для цитирования:** Строк А.Б., Ченкуров М.С., Костылева М.Н., Умуткузина Д.А. Клинический случай снижения эффективности вальпроевой кислоты на фоне антибактериальной терапии имипенемом/циластатином в педиатрической практике. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):215–221. doi: 10.18699/SSMJ20230627

## Decrease in the effectiveness of valproic acid against the background of antibacterial therapy with imipenem/cilastatin in pediatric practice: A case report

A.B. Strok<sup>1,2</sup>, M.S. Chenkurov<sup>2</sup>, M.N. Kostyleva<sup>1,3</sup>, D.A. Umutkuzina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of Minzdrav of Russia 119571, Moscow, Leninsky ave., 117

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba» 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

<sup>3</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of Minzdrav of Russia 117997, Moscow, Ostrovityanova st., 1

## Abstract

A clinical case of the co-medication of valproic acid and cilastatin/imipenem in a 17-year-old girl with generalized tonic-clonic seizures is described. As an antiepileptic therapy, the child was prescribed valproic acid, the concentration of which in the blood plasma was more than 80 µg/ml, and seizures were not observed during this therapy. At the same time, due to the developed pneumonia, the girl was imipenem/cilastatin prescribed. Co-medication of drugs led to a decrease in the concentration of valproic acid in the blood plasma less than 50 µg/ml, relapse of epileptic seizures was noted. Correction of antiepileptic therapy with phenobarbital did not lead to the seizure control. The removal of imipenem/ cilastatin contributed to the increase in the concentration of valproic acid in blood plasma above 50 µg/ml, which corresponds to the recommended therapeutic range. Within two weeks after discontinuation of imipenem/ cilastatin, the concentration of valproic acid reached values as close as possible to the values before the start of antibiotic therapy. The authors of the article concluded that it is necessary to conduct therapeutic drug monitoring in children receiving valproic acid and imipenem/ cilastatin (antibiotic of carbapenem group), based on the known mechanisms of pharmacokinetic interaction.

**Key words:** antiepileptic therapy, valproates, drug interaction, therapeutic drug monitoring, combination therapy, epilepsy, seizures.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author:** Strok A.B., e-mail: strok\_ab@pfur.ru

**Citation:** Strok A.B., Chenkurov M.S., Kostyleva M.N., Umutkuzina D.A. Decrease in the effectiveness of valproic acid against the background of antibacterial therapy with imipenem/ cilastatin in pediatric practice: A case report. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):215–221. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230627

## Введение

Эпилепсия является одним из наиболее частых неврологических расстройств в педиатрической популяции, ее частота колеблется в диапазоне от 33,3 до 82 случаев на 100 000 населения в год. Наиболее высокая вероятность дебюта эпилепсии приходится на первый год жизни после рождения. Причины заболевания остаются неизвестными почти у половины пациентов [1]. К возможным этиологическим факторам в развития судорог в данной возрастной группе можно отнести структурную патологию развития головного мозга, генетические нарушения, инфекции (включая внутриутробные), электролитные нарушения, врожденные нарушения обмена веществ, асфиксию [2].

Одним из препаратов, рекомендованных к применению в педиатрической популяции в качестве первой линии, является вальпроевая кислота (ВК) – противоэпилептический препарат, применяемый при различных формах эпилепсии, обладающий высокой эффективностью как у

взрослых, так и у детей. К дополнительным показаниям назначения ВК относится лечение мигрени, биполярного расстройства и мании [3]. Предполагается, что клиническая эффективность ВК при эпилепсии связана с увеличением концентрации в мозге γ-аминомасляной кислоты. Также ВК способна блокировать потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые каналы, модулировать дофаминергическую и серотонинергическую передачу [4, 5]. Метаболизм ВК протекает в печени и может быть реализован по следующим сценариям: глюкуронирование с участием УДФ-глюкуронилтрансферазы; β-окисление в митохондриях (основные пути, на которые приходится 50 и 40 % дозы соответственно); окисление, опосредованное цитохромом P450 (второстепенный путь, ~ 10 %); патологический путь (ω-окисление), который становится активным в условиях недостатка карнитина, возникающего на фоне печеночной и/или почечной недостаточности [6–8].

Метаболизм ВК с участием ферментов системы цитохрома P450 может стать основным пу-

тем в тех случаях, когда глюкуронирование или митохондриальное  $\beta$ -окисление нарушены или слабо развиты, как, например, у детей. Активность ферментов печени, ответственных за глюкуронизацию ВК, слабо выражена у детей, с возрастом она увеличивается и к 10–15 годам может достичь уровня, свойственного взрослым людям. Следовательно, образование конъюгата ВК с глюкуроновой кислотой у педиатрических пациентов является недостаточным, в первую очередь у детей младше двух лет [9]. Рекомендованный терапевтический диапазон концентрации ВК в плазме крови при проведении терапевтического лекарственного мониторинга для лечения эпилепсии составляет от 50 до 100 мкг/мл, для лечения мании – от 50 до 125 мкг/мл. Токсической считается концентрация более 175 мкг/мл [5].

ВК за счет своей уникальной фармакокинетики потенциально способна вступать в межлекарственные взаимодействия с другими препаратами [10], в том числе с  $\beta$ -лактамами антибиотиками группы карбапенемов. Карбапенемы – антибиотики широкого спектра действия, часто используемые в отделениях реанимации и интенсивной терапии по жизненно важным показаниям. Применение карбапенемов на фоне терапии ВК приводит к снижению ее концентрации в среднем на 77 %, что способствует недостаточному контролю над судорогами [3]. К потенциальным механизмам данного явления можно отнести снижение энтерогепатической циркуляции и процессов абсорбции ВК в кишечнике, распределение ВК в эритроцитах, усиление синтеза и ингибирование гидролиза глюкуронидов ВК, увеличение их экскреции с мочой. Однако точный механизм, лежащий в основе взаимодействия ВК с карбапенемами, до конца не определен и требует дальнейшего изучения [3, 11, 12].

Взаимодействие ВК с карбапенемами характеризуется быстрым ингибированием метаболических реакций, которое происходит в течение 24–48 часов, тогда как индукция обычно занимает больше времени, от 7 до 10 дней после отмены карбапенема, позволяя предположить, что механизм взаимодействия заключается в ингибировании ферментов [3]. Концентрация ВК снижается примерно в течение 1–7 дней после начала терапии карбапенемами и полностью восстанавливается в течение периода от 3 дней до 2 недель после прекращения их назначения [12]. Согласно последним литературным данным, вышеуказанное фармакокинетическое взаимодействие с карбапенемами полезно в случаях передозировки ВК с развитием серьезных нежелательных эффектов, а сами карбапенемы можно рассматривать как антидот ВК [13–15].

Актуальность изучения вопросов лекарственного взаимодействия карбапенемов и вальпроатов основана на ограниченном количестве литературных данных, раскрывающих данную проблему, особенно в педиатрической практике. По запросу «*imipenem AND valproic acid*» в базе данных PubMed доступно лишь 23 статьи, тогда как тот же запрос с использованием фильтра по возрастной категории «*child: birth – 18 years*» представлен лишь одним литературным источником [16]. В связи с этим нами обозначена цель работы – на примере описания клинического случая показать необходимость мониторинга фармакокинетических показателей в педиатрической практике при совместном применении препаратов ВК и имипенема/циластатина, которые могут взаимодействовать друг с другом.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ клинического случая ребенка, получавшего стационарную медицинскую помощь в многопрофильном педиатрическом стационаре путем изучения и оценки данных архивной медицинской документации.

### Описание клинического случая

Ребенок-инвалид 17 лет, женского пола поступил в педиатрический стационар в отделение реанимации и интенсивной терапии 11.01.2023. Причиной госпитализации явились некупируемые эпилептические приступы длительностью более 20 минут сериями с незначительным светлым промежутком. Также пациентка предъявляла жалобы на шаткость при ходьбе, нарушение походки, снижение силы в правых конечностях, тремор в руках, замедленную речь, эмоциональную лабильность, эпизоды тонико-клонических судорог с потерей сознания в анамнезе на протяжении последних двух лет, не купируемые противоэпилептическими препаратами. Кратность приступов – 2–3 эпизода в неделю, преимущественно на фоне эмоционального стресса.

Из анамнеза известно, что девочка больна с 9 лет, когда стала подворачивать правую ногу при ходьбе. Родители обращались к ортопеду, патологии не выявлено. В 10-летнем возрасте у пациентки изменился почерк. МРТ головного мозга позволила выявить кистозное образование пинеальной области, не вызывающее ликвородинамических расстройств. Наблюдалась у невролога с диагнозом эссенциальный тремор. К 12 годам появились выраженные затруднения при ходьбе, замедленная речь, сложности с письмом, с освоением школьной программы. При обследовании выставлен диагноз: дегенеративное заболевание нервной системы, синдром экстрапирамидной

недостаточности, смешанный правосторонний гемипарез средней степени тяжести с выраженным нарушением функции нижней конечности, дизартрия. На фоне метаболической, анксиолитической, гормональной терапии (депротеинизированный гемодериват крови телят, гепарин, иммуноглобулин человеческий, магния сульфат, медазепам, пирацетам) состояние с незначительной положительной динамикой – тремор уменьшился, улучшилась походка и нормализовался эмоциональный статус. С 15 лет гиперкинезы усилились, была неоднократно госпитализирована по поводу гиперкинезов верхних и нижних конечностей с фокальными правосторонними моторными пароксизмами без утраты сознания и в дальнейшем с утратой сознания, не купирующимися приемом диазепама. С 15-летнего возраста осуществлялся подбор противоэпилептической терапии различными препаратами, включая клоназепам, карбамазепин, леветирацетам, фенобарбитал, топирамат, ламотриджин в различных комбинациях и дозировках – без эффекта. Одной из причин экстренных госпитализаций в возрасте 17 лет стал рецидив генерализованных клонических судорог с нарушением дыхания в виде респираторных пауз с десатурацией до уровня SpO<sub>2</sub> 92–94 %. Тогда же в стационаре была начата терапия ВК в дозе 300 мг 2 раза в сутки, которую девочка продолжала получать в дальнейшем амбулаторно.

На момент поступления в стационар состояние тяжелое, генерализованный приступ тонико-клонических судорог, на осмотр не реагировала. Дыхание самостоятельное, частота 19 в мин, проводится равномерно во все отделы. Частота сердечных сокращений – 94 в мин, артериальное давление 94/52 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Рост 151 см, вес 56 кг. Имеются стигмы дизэмбриогенеза: низкий рост волос, лицевые дизморфии в виде удлиненного фильтра, длинные ресницы, низкий рост, широкое пупочное кольцо, сандалевидная щель, близко посаженные глаза.

В стационаре проведено обследование: ЭЭГ от 12.01.2023 – грубые диффузные изменения электрической активности головного мозга в виде периодического паттерна комплексов Раде-меккера (стереотипные генерализованные разряды волн высокой амплитуды (до 1000 мкВ), следующие с интервалом от нескольких секунд до десятков секунд, в комбинации с острыми волнами или спайками), составляющего 100 % записи, с продолженным региональным замедлением в левой лобно-центральной области и независимым периодическим региональным замедлением в правой височной области. Иктальных паттер-

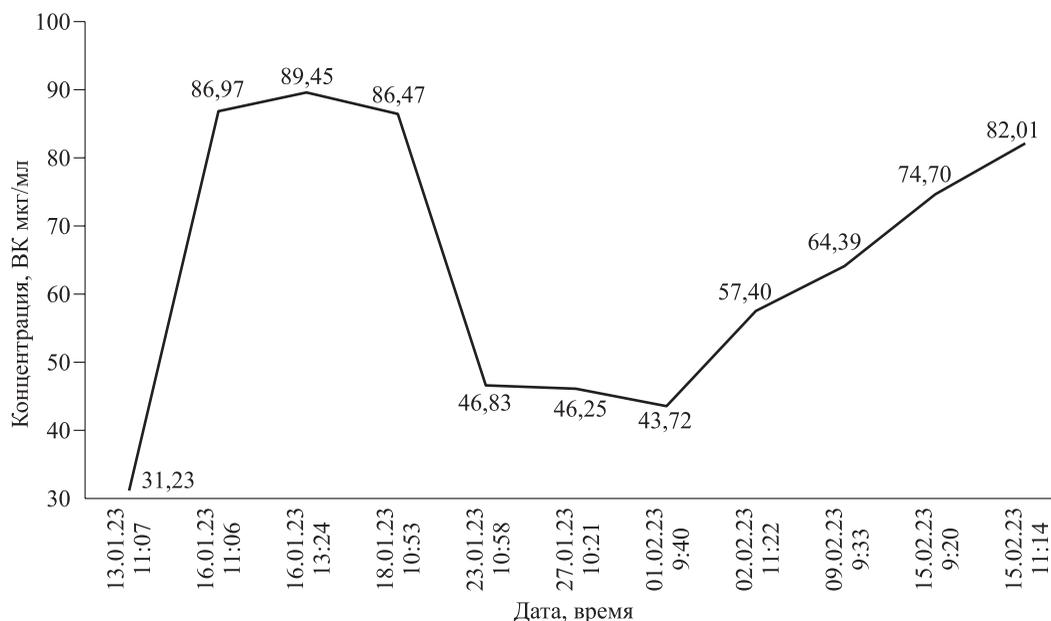
нов, паттернов эпилептических приступов в ходе исследования не выявлено.

МРТ от 13.01.2023 (динамика по сравнению с МРТ от 15.01.2020): определяется умеренное нарастание атрофических изменений больших полушарий. Желудочки, борозды и субарахноидальные пространства расширены. В латеральных отделах обоих таламусов, а также в проекции проводящих путей задне-лобно-теменных регионов (моторная кора) на корково-подкорковом уровне сохраняются стабильные симметричные негрубо выраженные зоны повышения МР-сигнала в T2 ВИ и Flair. Ограничений диффузии нет. Признаков патологического контрастного усиления нет. Кровоизлияний, отложений металлов нет. Атрофически сокращен объем гиппокампов. Срединные структуры не смещены. Ликвородинамика компенсирована. Кортикальная пластинка без дизгармонических нарушений рисунка. Гипоталамо-гипофизарный регион без участков изменения МР-сигнала и дополнительных макрообразований. Шишковидная железа 7×8 мм, с кальцинатом по периферии, кистозными включениями, участками контрастного усиления. Размер и структура не изменились. Мозолистое тело сформировано правильно. Ствол, мозжечок без особенностей. Дополнительных объемных образований и мальформативных изменений нет. Краниовертебральный переход сформирован правильно. Согласно данным МРТ выполнен дифференциальный диагноз между нейродегенеративным заболеванием, медленно текущей нейроинфекцией и эпилептической энцефалопатией. Нейроинфекция не подтверждена (анализ ликвора без особенностей). Нарушения функции почек и печени не выявлены.

Пациентке выставлен диагноз: эпилептический статус. Сопутствующий диагноз: дегенеративное заболевание нервной системы, дистонически-гиперкинетический синдром. Атактический синдром. Симптоматическая эпилепсия. Правосторонний гемипарез.

В связи с некупируемыми судорогами в отделении реанимации и интенсивной терапии находилась на медикаментозной седации – получала натрия оксibuтират 20 % – 50,0 мл внутривенно (с 11.01.2023 по 14.01.2023). В первый же день госпитализации была интубирована, подключена к аппарату искусственной вентиляции легких. Также получала противоэпилептическую терапию: ВК внутривенно капельно, мидазолам внутривенно для купирования судорожных приступов.

На фоне лечения ВК был осуществлен динамический терапевтический лекарственный мониторинг – определение концентрации ВК в плазме крови с целью оценки безопасности и эффектив-

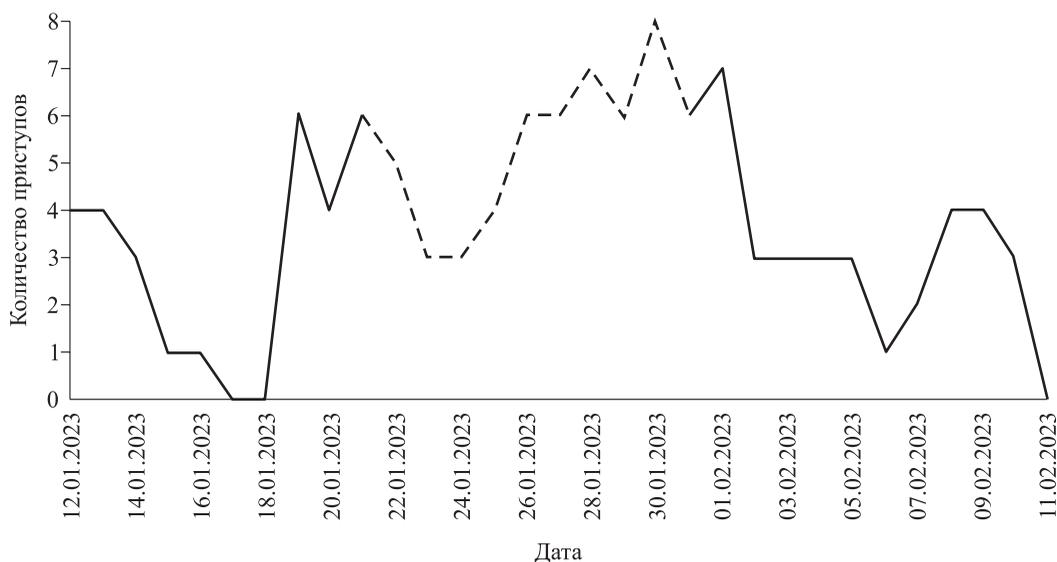


**Рис. 1.** Концентрация ВК в крови в динамике  
**Fig. 1.** Dynamics of valproic acid concentration in the blood

ности терапии. Как видно из рис. 1, на момент поступления в стационар исходная концентрация ВК была ниже рекомендованного уровня и равнялась 31,23 мкг/мл, что свидетельствует о недостаточной терапии на амбулаторном этапе. В стационаре начальная доза ВК составила 500 мг/сут (внутривенно), со вторых суток она была увеличена до 840 мг/сут, а затем и до 1120 мг/сут (внутривенно). После коррекции дозы ВК состояние больной стабилизировалось, количество эпизо-

дов генерализованных тонико-клонических судорог уменьшилось от 4 приступов за сутки на момент поступления до 0. Как видно из рис. 2, к 7-му дню пребывания в стационаре эпизодов судорог не отмечалось, потребность в неотложной дополнительной противосудорожной терапии не возникла. Больная была экстубирована (18.01.2023).

На 10-е сутки пребывания в стационаре в связи с развитием внутрибольничной левосто-



**Рис. 2.** Количество эпилептических приступов за сутки. Примечание: штриховой линией отмечено количество приступов на фоне приема имипенема/циластатина  
**Fig. 2.** The number of epileptic seizures per day. Note: the dotted line indicates the number of seizures while taking imipenem/cilastatin

ронной полисегментарной плевропневмонии, подтвержденной рентгенологически с высевом *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* при исследовании бронхоальвеолярного лаважа, была назначена антибактериальная терапия: имипенем/циластатин в дозе 1 г 3 раза в день внутривенно струйно, линезолид 600 мг 2 раза в день внутривенно, противогрибковая терапия: флуконазол 200 мг в сут внутривенно. На фоне течения плевропневмонии и сочетанного применения имипенема/циластатина с ВК наблюдалось повторное возникновение приступов (до 6 эпизодов за сутки) и резкое снижение уровня ВК в плазме крови на 12-й день пребывания в стационаре / 3-й день от начала антибактериальной терапии (см. рис. 1). В связи клиническим ухудшением по неврологическим симптомам терапия была дополнительно усилена фенобарбиталом (150 мг/сут с 20.01.2023). Антибактериальная терапия была продолжена. Однако незначительный ответ на комбинированную противоэпилептическую терапию 23–24.01.2023 сменился неуклонным нарастанием количества приступов за сутки и достиг максимума 30.01.2023 (9-й день от начала антибактериальной терапии). 01.02.2023 ребенок был консультирован клиническим фармакологом. Терапия скорректирована: отменена антибактериальная терапия, заподозрены возможные лекарственные взаимодействия между имипенемом/циластатином и ВК, которые привели к невозможности достижения терапевтической концентрации ВК. После отмены антибактериальной терапии (01.02.2023) и дополнительного повышения суточной дозы ВК до 1500 мг/сут (с 30.01.2023) ее содержание в плазме крови вновь достигло целевых значений (начиная с 02.02.2023) и в последующем увеличивалась. Соответственно, количество приступов генерализованных судорог снизилось на фоне возрастания концентрации ВК в плазме крови.

### Обсуждение

В рассматриваемом клиническом случае ребенку с эпилепсией, получавшему ВК, был назначен антибиотик из группы карбапенемов – имипенем/циластатин – для лечения нозокомиальной пневмонии. В инструкции по применению имипенема/циластатина указано на возможность снижения сывороточной концентрации ВК, в связи с чем в период лечения рекомендовано проведение терапевтического лекарственного мониторинга. Как видно из рисунков, уменьшение содержания ВК в крови сопровождалось ухудшением неврологической симптоматики. С одной стороны, наличие сопутствующего заболевания в виде пнев-

монии могло отразиться на течении эпилепсии, с другой стороны, дестабилизация состояния ребенка была ассоциирована с изменением фармакокинетических параметров ВК. При анализе возможных лекарственных взаимодействий при помощи чекера Drug Interaction Checker (интернет-ресурс [www.drugs.com](http://www.drugs.com)) (ВК, фенобарбитал, мидазолам, имипенем, линезолид, флуконазол) выявлено одно потенциально значимое взаимодействие – ВК и имипенема.

### Заключение

Представленный случай демонстрирует крайнюю необходимость повышения осведомленности о лекарственном взаимодействии ВК с имипенемом/циластатином среди медицинских работников, включая врачей отделения неотложной помощи, неврологов и фармакологов. Терапевтический мониторинг концентрации вальпроата в сыворотке крови необходим, когда комбинированная терапия имипенемом/циластатином и ВК неизбежна. Следует избегать одновременного применения имипенема/циластатина с ВК у детей в связи с их потенциально значимым взаимодействием, сопровождающимся снижением концентрации вальпроата в сыворотке крови до субтерапевтических значений. Применение терапевтического лекарственного мониторинга концентрации ВК может обеспечить своевременное изменение тактики лечения пациента и предупредить потерю контроля над эпилептическими приступами при совместном применении ВК с имипенемом/циластатином, снизить риск развития нежелательных явлений, тем самым способствуя повышению эффективности проводимой терапии.

### Список литературы / References

1. Fine A., Wirrell E.C. Seizures in children. *Pediatr. Rev.* 2020;41(7):321–347. doi: 10.1542/pir.2019-0134
2. Muthaffar O.Y., Almahmudi S.M., Alrabghi M.O., Bin Mahfouz M.M., Alfawaz N.S. Valproic acid for children below 2 years of age with epilepsy. *Neurosciences (Riyadh)*. 2021;26(4):357–365. doi: 10.17712/nsj.2021.4.20210075
3. Al-Quteimat O., Laila A. Valproate interaction with carbapenems: review and recommendations. *Hosp. Pharm.* 2020;55(3):181–187. doi: 10.1177/0018578719831974
4. Williams J.H., Jayaraman B., Swoboda K.J., Barrett J.S. Population pharmacokinetics of valproic acid in pediatric patients with epilepsy: considerations for dosing spinal muscular atrophy patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2012;52(11):1676–1688. doi: 10.1177/0091270011428138

5. Rahman M., Nguyen H. Valproic acid. StatPearls [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112>
6. Ghodke-Puranik Y., Thorn C.F., Lamba J.K., Leeder J.S., Song W., Birnbaum A.K., Altman R.B., Klein T.E. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet. Genomics*. 2013;23(4):236–241. doi: 10.1097/FPC.0b013e32835e-a0b2
7. Lheureux P.E., Penalzoza A., Zahir S., Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence? *Crit. Care*. 2005;9(5):431–440. doi: 10.1186/cc3742
8. Xu S., Chen Y., Zhao M., Guo Y., Wang Z., Zhao L. Population pharmacokinetics of valproic acid in epileptic children: Effects of clinical and genetic factors. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018;122:170–178. doi: 10.1016/j.ejps.2018.06.033
9. Monostory K., Nagy A., Tóth K., Bűdi T., Kiss Á., Déri M., Csukly G. Relevance of CYP2C9 function in valproate therapy. *Curr. Neuropharmacol.* 2019;17(1):99–106. doi: 10.2174/1570159X15666171109143654
10. Levy R.H., Koch K.M. Drug interactions with valproic acid. *Drugs*. 1982;24(6):543–56. doi: 10.2165/00003495-198224060-00004
11. Chen I.L., Lee C.H., Hsiao S.C., Shih F.Y. Interactions between carbapenems and valproic acid among the patients in the intensive care units. *J. Crit. Care*. 2021;62:151–156. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.12.005
12. Lee M.C., Sun Y.H., Lee C.H., Wu A.J., Wu T.W. Interaction between valproic acid and carbapenems: Case series and literature review. *Tzu Chi Medical Journal*. 2012;24(2):80–84. doi: 10.1016/j.tcmj.2012.02.008
13. Thomas C., Priano J., Smith T.L. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am. J. Emerg. Med.* 2020;38(3), 690.e1–690.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2019.09.011
14. Sanivarapu R., Sharma R., Akella J. Thinking out of the box: management of valproic acid toxicity with carbapenems. *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):e240140. doi: 10.1136/bcr-2020-240140
15. Smolders E.J., Ter Heine R., Natsch S., Kramers K. Meropenem to treat valproic acid intoxication. *Ther. Drug. Monit.* 2022;44(3):359–362. doi: 10.1097/FTD.0000000000000973
16. Park M.K., Lim K.S., Kim T.E., Han H.K., Yi S.J., Shin K.H., Cho J.Y., Shin S.G., Jang I.J., Yu K.S. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases. *Ther. Drug. Monit.* 2012;34(5):599–603. doi: 10.1097/FTD.0b013e318260f7b3

#### Сведения об авторах:

**Строк Алина Борисовна**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5769-0450, e-mail: [strok\\_ab@pfur.ru](mailto:strok_ab@pfur.ru)  
**Ченкуров Михаил Станиславович**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8739-2363, e-mail: [chenkurov\\_ms@pfur.ru](mailto:chenkurov_ms@pfur.ru)  
**Костылева Мария Николаевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7656-1539, e-mail: [mkostyleva@mail.ru](mailto:mkostyleva@mail.ru)  
**Умуткузина Динара Анисовна**, ORCID: 0009-0002-2247-3266, e-mail: [dinara.um8@gmail.com](mailto:dinara.um8@gmail.com)

#### Information about the authors:

**Alina B. Strok**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5769-0450, e-mail: [strok\\_ab@pfur.ru](mailto:strok_ab@pfur.ru)  
**Mikhail S. Chenkurov**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8739-2363, e-mail: [chenkurov\\_ms@pfur.ru](mailto:chenkurov_ms@pfur.ru)  
**Maria N. Kostyleva**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7656-1539, e-mail: [mkostyleva@mail.ru](mailto:mkostyleva@mail.ru)  
**Dinara A. Umutkuzina**, ORCID: 0009-0002-2247-3266, e-mail: [dinara.um8@gmail.com](mailto:dinara.um8@gmail.com)

Поступила в редакцию 28.06.2023

После доработки 21.08.2023

Принята к публикации 06.11.2023

Received 28.06.2023

Revision received 21.08.2023

Accepted 06.11.2023