



Описание серии клинических случаев совместного применения вальпроевой кислоты и меропенема у детей

Костылева М. Н.^{1,2}, Строк А. Б.^{1,3}, Теплова Н. В.², Умуткузина Д. А.²

¹ Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Вальпроевая кислота (ВК) широко применяется в педиатрической практике для лечения эпилепсии, однако характеризуется множественными фармакокинетическими взаимодействиями. Одним из клинически значимых является взаимодействие с карбапенемными антибиотиками, в частности с меропенемом, приводящее к снижению концентрации ВК в крови и риску ухудшения контроля над приступами. Данных о подобных взаимодействиях в педиатрической популяции ограниченное количество, что определяет актуальность данного исследования.

Цель. Изучить особенности совместного применения ВК и меропенема у детей с оценкой динамики концентрации препарата в крови и клинических проявлений эпилепсии.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ двух клинических случаев детей, получавших комбинированную терапию ВК и меропенемом в условиях педиатрического стационара. Использовались данные терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) концентрации ВК в сыворотке крови, а также оценка частоты и характера эпилептических приступов по медицинской документации.

Результаты. В обоих случаях отмечено значительное снижение концентрации ВК на фоне введения меропенема ниже терапевтического диапазона. Снижение уровня препарата сопровождалось клиническим ухудшением: увеличением частоты судорожных приступов в первом случае и появлением миоклоний во втором. После отмены меропенема и коррекции противоэпилептической терапии наблюдалась постепенная нормализация состояния и восстановление терапевтических концентраций ВК.

Выводы. Совместное применение ВК и меропенема у детей приводит к значимому фармакокинетическому взаимодействию, снижающему эффективность противоэпилептической терапии. Рекомендуется избегать назначения карбапенемов пациентам, получающим ВК. В случаях необходимости комбинированной терапии обязателен регулярный ТЛМ для своевременной коррекции дозы или схемы лечения.

Ключевые слова: вальпроевая кислота; меропенем; лекарственное взаимодействие; терапевтический лекарственный мониторинг; педиатрия; эпилепсия; карбапенемы; фармакокинетика; безопасность фармакотерапии

Для цитирования: Костылева М. Н., Строк А. Б., Теплова Н. В., Умуткузина Д. А. Описание серии клинических случаев совместного применения вальпроевой кислоты и меропенема у детей. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):23–31. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0012>. EDN: IBFBTD.

Поступила: 14.12.2025. В доработанном виде: 18.01.2026. Принята к печати: 19.01.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

Description of a clinical case series on the concomitant use of valproic acid and meropenem in children

Maria N. Kostyleva^{1,2}, Alina B. Strok^{1,3}, Natalia V. Teplova², Dinara A. Umutkuzina²

¹ Russian Children's Clinical Hospital of N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Valproic acid (VPA) is widely used in pediatric practice for the treatment of epilepsy; however, it is characterized by multiple pharmacokinetic interactions. One of the clinically significant interactions is with carbapenem antibiotics, particularly meropenem, leading to a decrease in blood VPA concentration and a risk of seizure control deterioration. Data on such interactions in the pediatric population are limited, which determines the relevance of this study.

Objective. To investigate the features of concomitant use of VPA and meropenem in children, assessing the dynamics of the drug's blood concentration and the clinical manifestations of epilepsy.

Materials and methods. A retrospective analysis of two clinical cases of children receiving combined therapy with VPA and meropenem in a pediatric inpatient setting was conducted. Data from therapeutic drug monitoring (TDM) of serum VPA concentration were used, along with an assessment of the frequency and nature of epileptic seizures based on medical records.

Results. In both cases, a significant decrease in VPA concentration below the therapeutic range was noted following the administration of meropenem. The decrease in drug levels was accompanied by clinical deterioration: an increase in the frequency of convulsive seizures in the first case and the emergence of myoclonus in the second. After discontinuation of meropenem and adjustment of antiepileptic therapy, gradual normalization of the condition and restoration of therapeutic VPA concentrations were observed.

Conclusions. Concomitant use of VPA and meropenem in children leads to a significant pharmacokinetic interaction that reduces the effectiveness of antiepileptic therapy. It is recommended to avoid prescribing carbapenems to patients receiving VPA. In cases where combined therapy is necessary, regular TDM is mandatory for timely dose or treatment regimen adjustment.

Keywords: valproic acid; meropenem; drug interaction; therapeutic drug monitoring; pediatrics; epilepsy; carbapenems; pharmacokinetics; pharmacotherapy safety

For citation: Kostyleva MN, Strok AB, Teplova NV, Umutkuzina DA. Description of a clinical case series on the concomitant use of valproic acid and meropenem in children. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2026;(1):23–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0012>. EDN: IBFBTD.

Received: 14.12.2025. **Revision received:** 18.01.2026. **Accepted:** 19.01.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Вальпроевая кислота (ВК) является наиболее часто используемым противоэпилептическим препаратом у детей, но её основным недостатком является множественное фармакологическое взаимодействие. Применение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) в практике педиатра в условиях лечения коморбидных пациентов позволяет корректировать фармакотерапию в соответствии с рекомендованными целевыми значениями концентрации препарата в крови. Случаи снижения уровня концентрации ВК в крови во взрослой практике описаны. При ретроспективном анализе данных госпитализированных взрослых пациентов отделения неврологии, получавших совместно ВК и меропенем (Гуанчжоу, Китай) в период с июня 2010 по январь 2019 года [1] снижение концентрации ВК в плазме крови, вызванное одновременным применением меропенема, не повлияло на её противоэпилепти-

ческую эффективность. Однако концентрация ВК в плазме крови значительно снижалась при одновременном применении (24,6±4,3 мкг/мл) по сравнению с таковой до одновременного применения (88,8±13,6 мкг/мл, $p < 0,0001$) и частично восстанавливалась после прекращения совместного применения (39,8±13,2 мкг/мл, $p = 0,163$) с меропенемом.

Литературных данных, обобщающих применение одновременное меропенема с ВК, в педиатрической практике ограниченное количество. Так по запросу «meropenem and valproic acid» в PubMed с фильтром по возрасту от рождения до 18 лет на 20.01.2026 г. найдено всего 13 публикаций, из них 12 датируемых с 2004 по 2017 гг. и 1 публикация за последние 8 лет в 2025 году [2].

При изучении взаимодействия карбапенемов с вальпроатами в педиатрической популяции в ряде работ было указано на потерю контроля над приступами во время совместного применения. Также даются рекомендации, по возможности, избегать

одновременного применения обоих препаратов. В противном случае следует контролировать уровень ВК [3].

В одной из публикаций описано, что взаимодействие ВК с карбапенемами приводило к снижению концентрации ВК в сыворотке крови; степень этого снижения была больше у пациентов, получавших меропенем, чем у пациентов, получавших имипенем или эртапенем. Авторы сделали вывод о том, что поскольку терапевтический эффект ВК зависит от её концентрации в сыворотке крови, следует учитывать, что при одновременном применении ВК с карбапенемовыми антибиотиками у пациентов может наблюдаться потеря контроля над приступами [4]. Описаны клинические случаи взаимодействия меропенема с ВК у 2-х детей в возрасте 1 года и 5 лет в Чили [5]. Авторы отметили медленное восстановление целевых значений ВК в крови (лишь спустя 48 дней после отмены меропенема после 21-дневного его введения без повышения дозы ВК в одном из случаев и восстановление целевых значений уровня ВК спустя 7 дней после отмены меропенема на фоне повышения суточной дозы ВК).

Снижение концентраций вальпроата при введении меропенема хорошо описано в медицинской литературе и сопряжено с существенным риском терапевтической неэффективности [6, 7]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) впервые предупредило об этом взаимодействии в феврале 2001 года, и опубликованные случаи доказывают, что оно является окончательным и клинически значимым.

В исследовании *Spriet et al.* (2007 г.) изучили у 39 пациентов (включая детей в возрасте 5 лет и старше и взрослых) взаимодействие меропенема и ВК [7]. У всех пациентов отмечалось клинически значимое снижение уровня ВК в крови. Среднее снижение концентрации ВК в плазме крови составило 66%. Авторы сделали выводы о том, что одновременное применение меропенема с ВК может привести к ухудшению контроля над эпилепсией, и его следует избегать.

Цель работы: изучить одновременный приём у детей меропенема и ВК с учётом терапевтического лекарственного мониторинга и динамики клинических симптомов.

Методы / Methods

Для изучения времени начала и клинических проявлений снижения концентрации ВК у педиатрических пациентов с одновременным приёмом антибио-

тиков из группы карбапенемов или без них был проведён ретроспективный анализ данных ТЛМ. Были рассмотрены два случая обращения за консультацией к клиническому фармакологу врачей педиатрического стационара по поводу коррекции терапии, в которых было отмечено снижение концентрации ВК в сыворотке крови после одновременного применения меропенема с ВК. Отдельно по записям в медицинской карте больных оценивалась динамика количества эпилептических приступов за сутки.

Описание клинического случая 1 / Description of clinical case 1

Ребёнок 5 лет, мальчик, поступил в стационар 09.12.2021 г. с диагнозом: детский церебральный паралич, спастическая форма, GMFCS (Gross Motor Function Classification System) III уровень. Сопутствующий диагноз: эпилепсия предположительно структурная с мультифокальным началом с моторными билатеральными тонико-клоническими приступами с нарушением сознания. Явление продолженной пик-волновой активности медленно-волнового сна (паттерн CSWS (continuous spikes and waves during slow sleep)), ESES (electrical status epilepticus during sleep — электрический статус медленно-волнового сна). Сходящееся содружественное косоглазие. Астигматизм.

С 1 года получал комбинированную противосудорожную терапию. Подбор терапии включал препараты: ВК, леветирацетам, этосуксимид, клоназепам. Этосуксимид был отменён из-за головных болей и диспепсических явлений, которые связывали с приёмом этосуксимида. В анамнезе также отмечалась умеренная тромбоцитопения ($160 \times 10^9/\text{л}$), связанная, вероятно, с приёмом вальпроевой кислоты. На момент поступления в стационар получал ВК в форме гранул с пролонгированным высвобождением 250 мг утром, 500 мг вечером, клоназепам 0,5 мг 2 раза в сутки. На фоне фармакотерапии приступы эпилепсии сохранялись (билатеральный тонико-клонический или правосторонние моторные клонические с адверсией глаз вправо), в связи с чем поступил в стационар для подбора противоэпилептической терапии.

В стационаре на период обследования продолжена терапия вальпроевой кислотой (750 мг в сутки), клоназепамом (1 мг/сут). С 5-го дня пребывания в стационаре была скорректирована противоэпилептическая терапия: с 13.12.2021 добавлен ламотриджин (12,5 мг в сутки с постепенным повышением дозы до 25 мг/сут), с 19.12.2021 снижена доза клоназепа-

ма с 0,5 мг 2 раза в сутки до 0,25 мг 2 раза в сутки. На 15-е сутки пребывания (с 23.12.2021) в стационаре ребёнок был переведён в инфекционно-боксованное отделение в связи с подъёмом температуры тела до 40°С, сыпью папуло-везикулезного характера на коже голеней, передней брюшной стенке, рук. В мазке эпителиальных клеток ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции был обнаружен риновирус, новая коронавирусная инфекция не была обнаружена. С учётом появившейся сыпи было решено отменить приём ламотриджина. В литературных данных показано, что одновременное применение ламотриджина с вальпроевой кислотой значительно повышает его концентрацию в плазме крови и риск возникновения потенциально серьёзной и опасной для жизни сыпи, вызванной ламотриджином, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз [8]. Механизм взаимодействия двух препаратов заключается том, что ВК ингибирует глюкуронизацию ламотриджина. Фармакокинетические данные показывают, что ВК может более чем в два раза увеличить период полувыведения ламотриджина, независимо от того, назначается ли он с противоэpileптическими препаратами, индуцирующими ферменты, такими как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал, или без них [9].

На 21-й день пребывания в стационаре (29.12.2021) отмечалось уменьшение и видоизменение сыпи, однако, сохранялись вялость, отказ от еды и потребления жидкости, признаки гиповолемии. В связи с повторными тоническими судорогами с эпизодом апноэ, сопровождающимся падением сатурации, из инфекционно-боксованного отделения больной был переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На 22-й день (30.12.2021) отмечались тонические судороги продолжительностью до 2 минут, все самокупируются, наблюдались на фоне лихорадки от 37,2 до 38,4°С. Сыпь практически полностью редуцировалась. В ОРИТ проводилась инфузионная, антигистаминная, посиндромная терапия. С целью исключения нейроинфекции 30.12.2021 была проведена люмбальная пункция и исследование ликвора — данных за нейроинфекцию не получено. 30.12.2021 при рентгенографии органов грудной клетки была выявлена правосторонняя верхнедолевая аспирационная пневмония с ателектатическим компонентом. Эмпирически была назначена антибактериальная терапия: меропенем 400 мг 3 раза в сутки внутривенно, которую получал с 31.12.2021 по 12.01.2022. За время нахождения в ОРИТ трижды проводилась санационная бронхоскопия.

При проведении ТЛМ концентрации ВК в крови 12.01.2022 значения оказались крайне низкими,

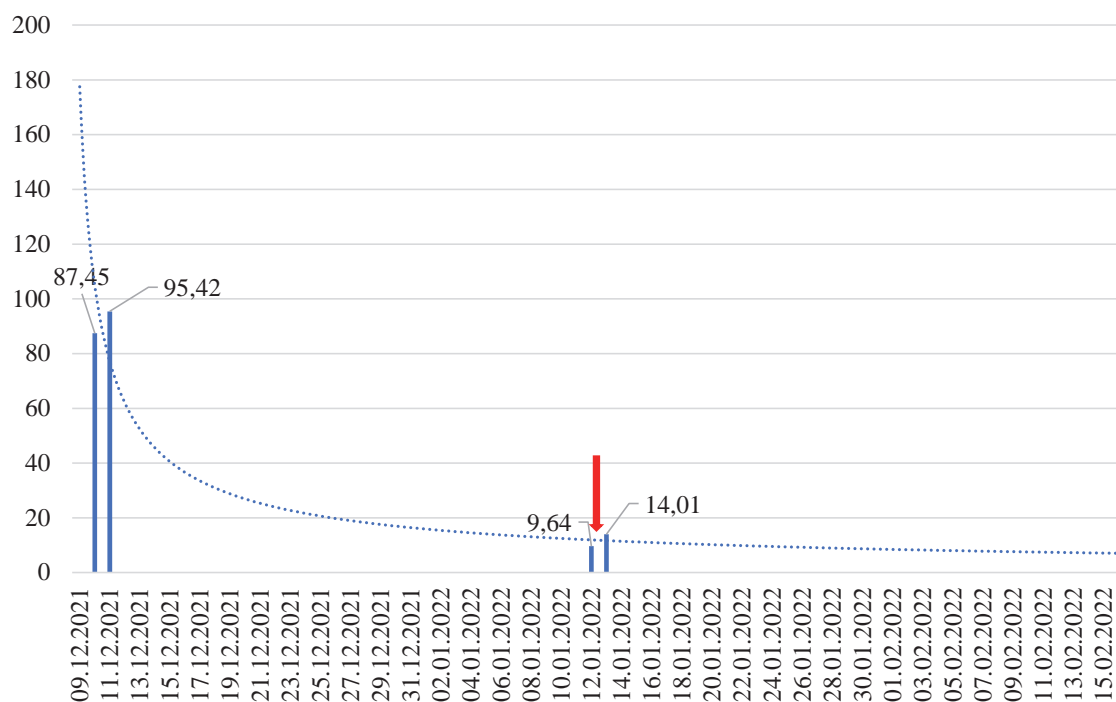


Рис. 1. Динамика изменения концентрации вальпроевой кислоты в венозной крови (в мкг/мл)

Fig. 1. Dynamics of changes in venous blood valproic acid concentrations (in µg/ml)

Примечание: дата отмены меропенема 12.01.2022 отмечена стрелкой.

Note: the date of meropenem discontinuation, January 12, 2022, is marked with an arrow.

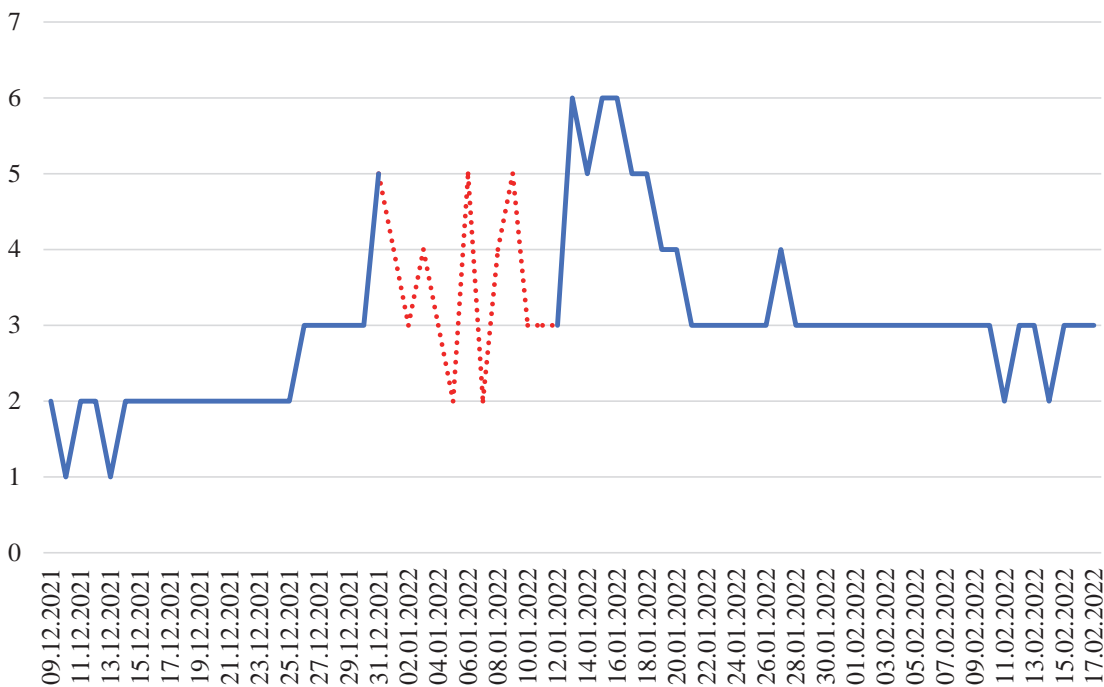


Рис. 2. Динамика количества приступов эпилепсии
Fig. 2. Dynamics of the number of epileptic seizures

Примечание: пунктирной линией отмечено количество эпилептических приступов за сутки на фоне приёма меропенема.
Note: The dotted line indicates the number of epileptic seizures per day while taking meropenem.

в связи с чем была инициирована консультация клинического фармаколога. Как видно из рис. 1, исходные значения концентрации ВК в плазме крови были в пределах рекомендованных величин (выше 40 мкг/мл). На фоне совместной терапии меропенемом и ВК концентрация ВК в плазме крови снизилась ниже рекомендованного порогового значения, увеличилось и количество эпилептических приступов за сутки максимально до 6 за сутки (см. рис. 2), предположительно как в связи с ухудшением соматического статуса больного, так и со снижением концентрации вальпроата натрия в крови.

Доза меропенема и ВК за время нахождения в стационаре не менялась. После консультации клинического фармаколога 12.01.2022 меропенем был отменён. С 13.01.2022 на протяжении 9-ти последующих дней в неврологическом статусе отмечалось улучшение состояния: сокращение количества судорожных приступов до 3-х в течение суток, а затем и полное прекращение приступов к моменту выписки из стационара (24.03.2022 г.) Скорректированная противоэпилептическая терапия на момент выписки из стационара включала в себя клоназепам по 0,25 мг x 3 раза в день, вальпроую кислоту 250 мг утром, 500 мг вечером, фенобарбитал 25 мг x 2 раза в день.

Описание клинического случая 2 / Description of clinical case 2

Ребёнок 13-ти лет женского пола поступил в педиатрический стационар 04.10.2022 г. для проведения родственной трансплантации почки. Диагноз при поступлении: хроническая болезнь почек V стадии в исходе быстро прогрессирующего гломерулонефрита, смешанной формы (нефротический синдром с гематурией, артериальной гипертензией). Программный гемодиализ.

Осложнения основного заболевания: окклюзивный тромбоз левой плечеголовной вены. Реканализированный тромб левой подключичной вены. Вторичная артериальная гипертензия. НК 0. Вторичный гиперпаратиреоз. Нефрогенная анемия. Сопутствующие заболевания: Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейнах средней мозговой артерии (СМА) с обеих сторон. Нижний смешанный парапарез. Структурная эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами. Перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия. Умеренное расширение боковых и третьего желудочков. Арахноидальная киста в области вырезки мозжечкового намета справа. Носительство генов

тромбофилии: 1. Гетерозиготное состояние GT полиморфизма G>T Val34Leu коагуляционного фактора XIII. 2. Гетерозиготное состояние GA полиморфизма G455A-фибриногена. 3. Гетерозиготное состояние CT полиморфизма 807 C>T Phe224Phe интегрин-альфа. Гетерозиготное носительство генов нарушения фолатного цикла (1. Гетерозиготное состояние AC полиморфизма 1298 A>C метилентетрагидрофолатредуктазы. 2. Гетерозиготное состояние AG полиморфизма 2756 A>G метионин-синтетазы-редуктазы). Хронический поверхностный гастрит, ремиссия. Состояние после нефроуретерэктомии слева.

Из анамнеза: больна с 7-ми лет (с июля 2016 года), когда перенесла острый пиелонефрит. С февраля 2017 года установлен диагноз нефротический синдром. Перенесла дважды ОНМК в бассейне СМА с обеих сторон (май 2017 г., повторное ОНМК в июне 2017 года). Судорожные приступы впервые возникли в начале 2018 г. По этому поводу получала ВК 350 мг 2 раза в сутки под контролем концентрации вальпроата натрия в крови, с эффектом. В августе 2022 года возобновились эпилептические приступы. При проведении фармакомониторинга до проведения сеанса почечнозаместительной терапии (ПЗТ) уровень вальпроата натрия в крови 45,39 мкг/мл, после сеанса ПЗТ 48 мкг/мл, в день пропуска сеанса ПЗТ до приёма препарата 36,14 мкг/мл, после приёма 80,46 мкг/мл. В связи с предстоящей плановой трансплантацией почки противосудорожная терапия вальпроатом натрия была скорректирована, доза повышена до 1500 мг/сут (по 750 мг 2 р/сут) с 24.08.2022.

На момент поступления в стационар вес ребёнка 28,6 кг, рост 133 см, индекс массы тела 16,17. Фармакотерапия при поступлении: получала ВК в форме таблеток пролонгированного действия в дозе 750 мг 2 раза в сутки (1500 мг в сутки), амлодипин 10 мг 2 раза в сутки перорально, лозартан 25 мг 1 раз в сутки перорально, эзомепразол 20 мг 1 раз в сутки перорально, далтепарин натрия 1500 ед. 1 раз в день, валганцикловир 450 мг 2 раза в неделю перорально (для профилактики цитомегаловирусной инфекции пациенту с иммуносупрессией после неоднократных сеансов плазмафереза), микофеноловую кислоту 180 мг 3 раза в сутки перорально, такролимус 1,5 мг 2 раза в сутки перорально, сульфаметоксазол + триметоприм 480 мг 1 раз в сутки перорально.

На 3-й день пребывания в стационаре (06.10.2022) была проведена операция: аллотрансплантация родственной почки, нефроуретерэктомия. После-

операционный период осложнился кровотечением, которое было купировано неоднократными трансфузиями крови.

На 13-й день пребывания в стационаре у ребёнка поднялась температура до 38°C, на фоне которой появились эпилептические приступы в виде замедлений продолжительностью до 1–2 мин, купирующиеся самостоятельно. На 14-й день пребывания в стационаре в связи с инфекцией мочевыводящих путей (выделена *E. coli* 10⁵ КОЕ/мл при микробиологическом исследовании мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы) согласно антибиотикограмме был назначен меропенем в дозе 1000 мг 2 раза в день внутривенно (с 17.10.2022 по 25.10.2022). Как видно из рис. 3, на фоне назначения меропенема концентрация ВК снизилась с 81,09 мкг/мл (1-й день инфузии меропенема) до 12,49 мкг/мл (3-й день применения меропенема).

19.10.2022 результаты видео ЭЭГ-мониторинга дневного сна: эпилептических приступов, иктальных ЭЭГ-паттернов не регистрировалось.

В качестве базисной иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки использовался такролимус. Доза такролимуса корректировалась по уровню препарата в крови (максимальная доза такролимуса 9,5 мг 2 раза в сутки 15.11.2022 г.). ТЛМ во время терапии такролимусом осуществляли по стандартному принципу с оценкой целевых значений минимальной концентрации, проводили анализ цельной крови, взятой непосредственно перед очередным утренним приёмом такролимуса. Концентрация препарата не превышала терапевтический порог более 15 нг/мл. Результаты ТЛМ показаны на рис. 4. Также в стандартный протокол входил приём микофеноловой кислоты (180 мг 3 раза в сутки) и кортикостероид преднизолон (30 мг в сутки).

С 21.10.2022 в связи с появлением гиперкинетического (миоклонического) синдрома в виде дрожания рук на фоне резкого снижения концентрации ВК в крови ниже терапевтического уровня дополнительно к терапии был добавлен клоназепам по 0,25 мг 3 раза в день, после чего симптомы не возобновлялись. С 25.10.2022 меропенем был отменён, однако и спустя неделю после отмены меропенема значения уровня ВК при ТЛМ не достигли и нижней границы рекомендованных значений. Лишь 21.11.2022 уровень вальпроевой кислоты достиг рекомендованного диапазона и далее последующие измерения, как видно из рис. 3, указывали на его нормальные значения.

Таким образом, эпизод возобновления гиперкинетического синдрома, имевшего место у пациентки, мог быть связан как с инфекционным процессом, так и со снижением в последующем целевых

значений уровня вальпроевой кислоты в крови. Обращает на себя внимание то, что восстановление целевых значений концентрации ВК по времени было отсрочено от даты отмены меропенема.

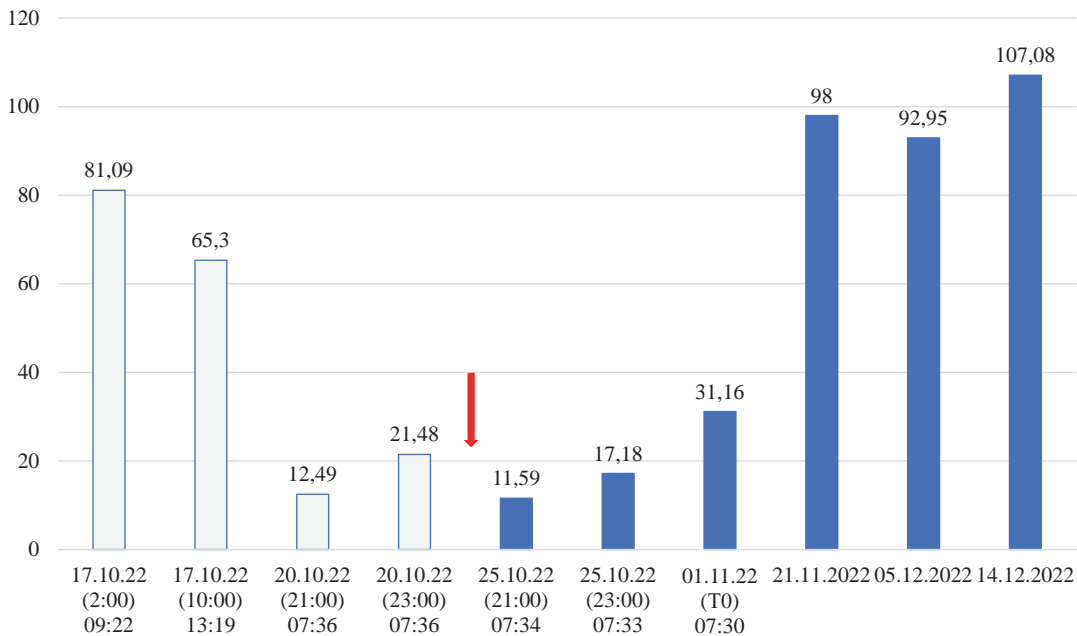


Рис. 3. Динамика концентрации вальпроевой кислоты в венозной крови (в мкг/мл)

Fig. 3. Dynamics of valproic acid concentration in venous blood (in µg/ml)

Примечания: столбики серого цвета указывают на уровень вальпроевой кислоты на фоне приёма меропенема; столбики синего цвета — на уровень вальпроевой кислоты после отмены меропенема; дата отмены меропенема 24.10.2022 отмечена стрелкой.

Notes: Gray bars indicate valproic acid levels while taking meropenem; blue bars indicate valproic acid levels after discontinuing meropenem; the date of meropenem discontinuation, October 24, 2022, is marked with an arrow.

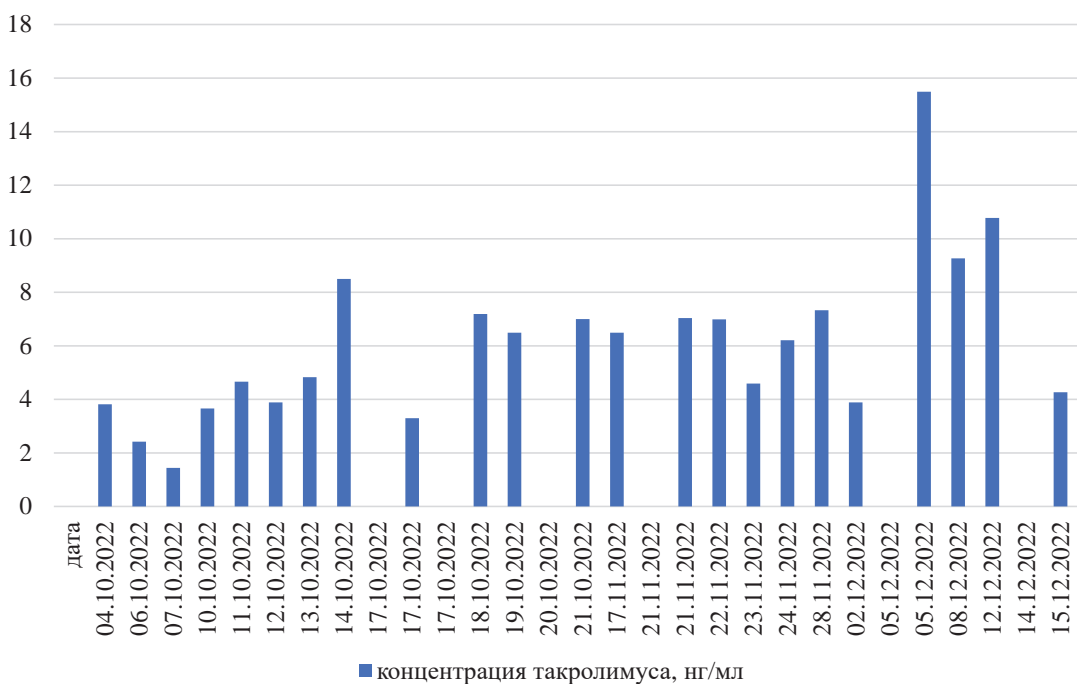


Рис. 4. Динамика концентрации такролимуса в крови (в нг/мл)

Fig. 4. Dynamics of tacrolimus concentration in the blood (in ng/ml)

Обсуждение / Discussion

В двух рассматриваемых случаях на фоне совместного применения ВК и меропенема отмечалось снижение концентрации ВК в крови относительно исходного уровня. В обоих случаях при сочетании ВК с меропенемом концентрация ВК была ниже рекомендованных целевых значений, что сопровождалось в первом случае увеличением количества эпилептических приступов за сутки, а во втором случае появлением эпизода миоклоний. Отмена меропенема в первом случае с последующей коррекцией противозепилептической терапии (добавление феназепамы) сопровождалась постепенным улучшением клинической симптоматики эпилепсии в течение 9-ти дней. Во втором случае коррекция противозепилептической терапии (добавление клоназепамы) с последующей отменой меропенема сопровождалась как улучшением клинической симптоматики эпилепсии, так и достижением целевых значений концентрации ВК в крови на протяжении последующих 4-х недель.

Таким образом, представленные случаи демонстрируют, что у педиатрических пациентов с эпилепсией и сопутствующей бактериальной инфекцией, требующей применения меропенема, получающих

одновременно препараты вальпроевой кислоты, при проведении ТЛМ концентрация ВК в сыворотке крови снижается. Снижение уровня ВК в крови ниже рекомендованного диапазона концентраций может привести к повышению количества судорожных приступов за сутки, что создаёт необходимость либо отмены меропенема, либо коррекции фармакотерапии эпилепсии. При выборе антибактериального препарата у пациентов, получающих ВК в качестве противоэпилептической терапии, необходимо избегать назначения карбапенемов, вступающих в фармакокинетическое взаимодействие с ВК. А в случае сочетанного применения препаратов необходимо осуществлять ТЛМ для своевременной коррекции эпилепсии.

Ограничения исследования

Ограничениями представленных сообщений явилось количество лабораторных исследований концентрации ВК в крови в первом клиническом случае, не позволяющее оценить время восстановления целевых значений концентрации ВК в крови после отмены меропенема. В обоих случаях ограничением явилось наличие инфекционного процесса, который мог повлиять на течение эпилепсии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костылева Мария Николаевна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»; зав. отделением клинической фармакологии РДКБ — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru

ORCID ID: 0000-0002-7656-1539

РИНЦ SPIN-код: 6757-4901

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors state that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Maria N. Kostyleva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Department of Clinical Pharmacology at Russian Children's Clinical Hospital — a Branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru

ORCID ID: 0000-0002-7656-1539

RSCI SPIN-code: 6757-4901

Строк Алина Борисовна — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», врач клинический фармаколог РДКБ — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

e-mail: strok-ab@rudn.ru

ORCID ID: 0000-0001-5769-0450

РИНЦ SPIN-код: 7139-2308

Теплова Наталья Вадимовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

РИНЦ SPIN-код: 9056-1948

Умуткузина Динара Анисовна — ассистент кафедры клинической фармакологии им. Ю. Б. Белоусова ИКМ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

e-mail: umutkuzinada@gmail.ru

ORCID ID: 0009-0002-2247-3266

РИНЦ SPIN-код: 2102-0363

Alina B. Strok — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; clinical pharmacologist of Russian Children's Clinical Hospital — a Branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: strok-ab@rudn.ru

ORCID ID: 0000-0001-5769-0450

RSCI SPIN-code: 7139-2308

Natalia V. Teplova — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

e-mail: teplova.nv@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-4259-0945

RSCI SPIN-code: 9056-1948

Dinara A. Umutkuzina — Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology named after Yu. B. Belousov, Institute of Clinical Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

e-mail: umutkuzinada@gmail.ru

ORCID ID: 0009-0002-2247-3266

RSCI SPIN-code: 2102-0363

Список литературы / References

- Gu C, Zhang Y, Yuan F, et al. Effect of a Declined Plasma Concentration of Valproic Acid Induced by Meropenem on the Antiepileptic Efficacy of Valproic Acid. *J Clin Lab Anal.* 2024;38(8):e25025. doi:10.1002/jcla.25025
- Posada LB, Olesen AE, Sørensen TH, Azuz S. Persistent low concentrations of antiepileptics in a critically ill paediatric patient: an example of multiple potential drug interactions. *BMJ Case Rep.* 2025;18(1):e261648. Published 2025 Jan 29. doi:10.1136/bcr-2024-261648
- Miranda Herrero MC, Alcaraz Romero AJ, Escudero Vilaplana V, et al. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: what about levels in pediatrics?. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):155-161. doi:10.1016/j.ejpn.2014.12.010
- Park MK, Lim KS, Kim TE, et al. 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
- González C, Villena R. Interacción entre meropenem y ácido valproico: A propósito de dos casos pediátricos [Pharmacological interaction between meropenem and valproic acid: a report of two cases]. *Rev Chilena Infectol.* 2012;29(3):353-355. doi:10.4067/S0716-10182012000300018.
- De Turck BJ, Diltor MW, Cornelis PJ, et al. Lowering of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(4):563-564. doi:10.1093/jac/42.4.563
- Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother.* 2007;41(7):1130-1136. doi:10.1345/aph.1K079
- Yapici AK, Fidanci MK, Kilic S, et al. Stevens-Johnson Syndrome triggered by a combination of clobazam, lamotrigine and valproic acid in a 7-year-old child. *Ann Burns Fire Disasters.* 2014 Sep 30;27(3):121-5.
- Mitra-Ghosh T, Callisto SP, Lamba JK, et al. PharmGKB summary: lamotrigine pathway, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics.* 2020 Jun;30(4):81-90. doi: 10.1097/FPC.0000000000000397.