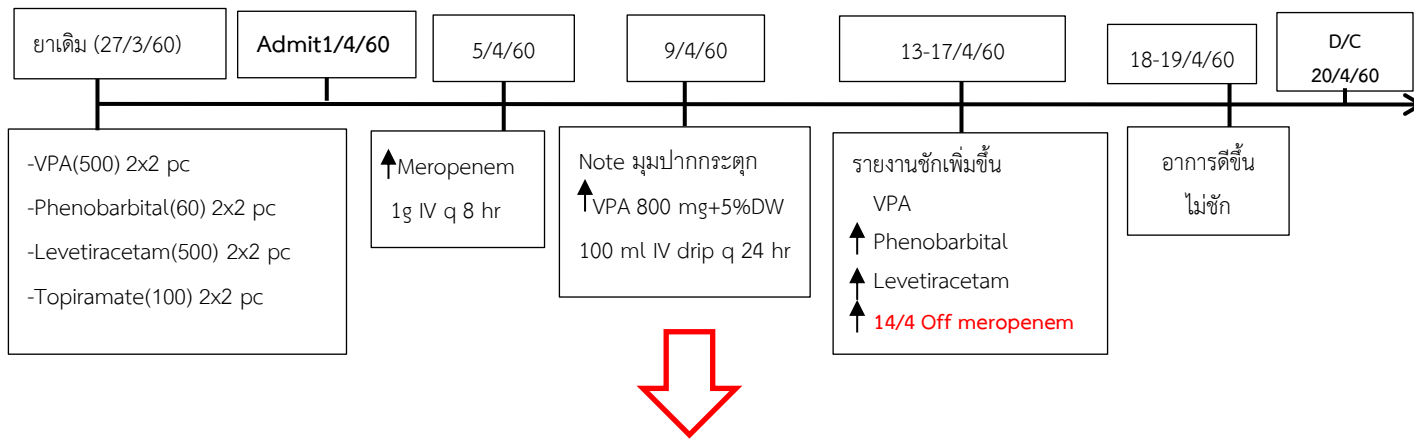


การเกิดปฏิกิริยาระหว่างกัน

Valproic acid กับ Meropenam

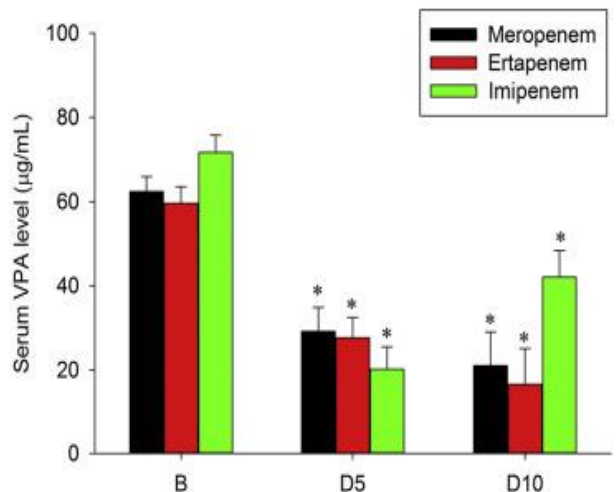
- ❖ กรณีศึกษา : ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ มีประวัติเป็นโรคลมชัก เข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลหนองคายในระหว่างวันที่ 1/4/60- 20/4/60 ยาที่ใช้ประจำ คือ Valproic acid (VPA), Phenobarbital, Levetiracetam และ Topiramate ประวัติการรักษาในช่วงเวลาดังกล่าว แสดง Time-line ข้างล่าง



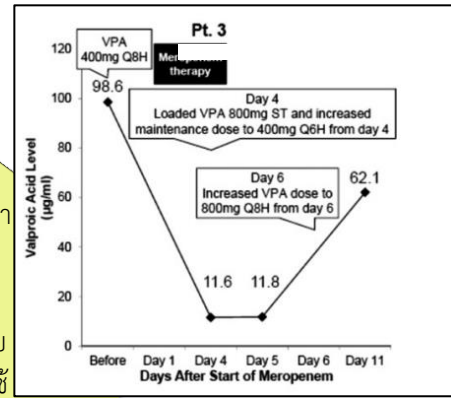
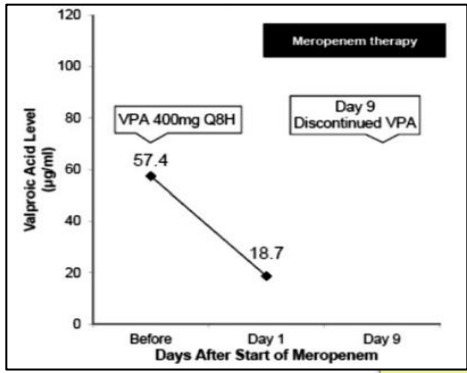
เภสัชกรได้รับรายงานวันที่ 18/4/60 แพทย์สงสัยว่าอาการชักที่เกิดขึ้น จะเกี่ยวข้องกับยา Meropenem หรือไม่?

จากการสืบค้นพบรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง Meropenem กับ VPA ดังนี้

1.การศึกษาของ Huang CR, et al.¹ ศึกษาการเกิด DI ระหว่าง VPA กับยาในกลุ่ม Carbapenems (Meropenem, Ertapenem, Imipenem) ในผู้ป่วย epileptic seizure 54 ราย ที่ได้รับยา VPA ร่วมกับยา carbapenems พบว่าระดับยา VPA ในเลือดลดลงต่ำกว่าระดับการรักษา ดังรูปภาพที่ 1

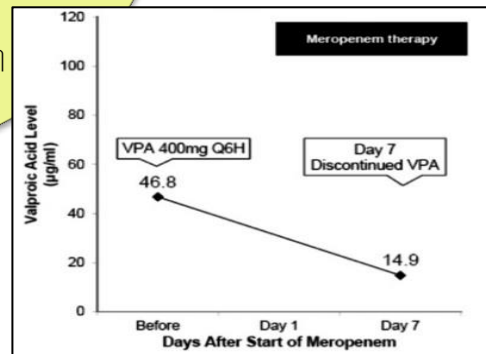
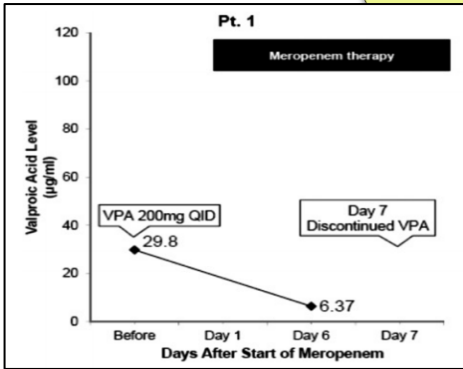


รูปภาพที่ 1 แสดงระดับ VPA ที่ให้ร่วมกับ carbapenems โดยวัดที่ระดับ VPA ที่ baseline (B), วันที่ 5(D5) และวันที่ 10 (D10) หลังจากให้ร่วม carbapenems , * $p < 0.05$ ใช้ paired-samples t test



2. การศึกษาของ Lee MC, et al.²

ทำการศึกษากการเกิด DI ระหว่างยา VPA กับยา กลุ่ม carbapenems ในผู้ป่วย epileptic seizure และ status epilepticus ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ case report และเป็นการศึกษาแบบ retrospective พบว่าเมื่อมีการใช้ยา Meropenem ร่วมกับยา VPA พบว่าระดับยา VPA ลดลงต่ำกว่าระดับการรักษา ตั้งแต่ 24 ชม. ในเลือดแรกหลังได้รับยา carbapenems และลดต่ำลงเรื่อยๆ ดังรูปภาพที่แสดง



กลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง carbapenems กับ VPA ยังไม่ทราบแน่ชัด ที่มีสมมุติฐานคือ³⁻⁵

3. Carbapenems ยับยั้งการขนส่ง VPA ที่ลำไส้ ทำให้การดูดซึม VPA ลดลง

2. Carbapenems ยับยั้งการส่งออกโปรตีนบน RBC ที่มี VPA จับอยู่ ทำให้ VPA ไม่ถูกปลดปล่อยออกมาจากรBC

1. Carbapenems ทำให้ UDP-glucuronide acid ที่ตับเพิ่ม ทำให้ VPA ถูกกำจัดผ่าน glucuronide pathway มากขึ้น ในรูป VPA-glucuronide (VPA-G)

4. Carbapenems ยับยั้งการ hydrolysis ของ VPA-G ทำให้ VPA-G มากขึ้น และถูกขับออกทางไตมากขึ้น

ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้หลังจากได้รับยา meropenem ร่วมกับ VPA ไปประมาณ 4 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคุมชักไม่ได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาดังที่กล่าวข้างต้น

การจัดการเพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา : PCT ยาได้กำหนดให้ meropenem กับ VPA เป็นคู่ DI ที่ต้องระวังการใช้ร่วมกัน (คู่เสี่ยง) แต่ถ้าหากต้องให้ร่วมกันควรได้รับ supplemental anticonvulsants therapy และติดตามระดับยา VPA ในเลือด รวมทั้งการตอบสนองของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

- Huang CR, Lin CH, Hsiao HC, Chen NC, Tsai WC, Chen SD, et al. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures. Kaohsiung J Med Sci. 2017 Mar;33(3):130-136.
- Lee MC, Sun YH, Lee CH, Wu AJ, Wu TW. Interaction between valproic acid and carbapenems: Case series and literature review. Tzu Chi Medical Journal. 4(2012):80-84.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Available from: URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?Metodo=detalleForm>.
- Muzyk AJ, Candeloro CL, Christopher EJ. Drug interaction between carbapenems and extended-release divalproex sodium in a patient with schizoaffective disorder. Gen Hosp Psychiatry. 32(2010):5601-3.
- Coves OJ, Borrás BJ, Navarro RA, Murcia LA, Palacios OF. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem.