

比阿培南对重症感染患者丙戊酸钠血药浓度影响的回顾性研究[△]

丑晓华*, 张倩, 刘志东, 姜道利[#](徐州医科大学附属医院药学部, 江苏徐州 221004)

中图分类号 R978.1; R971+.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)24-3079-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.11



摘要 目的 分析比阿培南对重症感染患者丙戊酸钠(VPA)血药浓度的影响。方法 回顾性收集2021年1月—2024年5月我院收治的使用比阿培南治疗重症感染的同时或先后使用了VPA预防或治疗癫痫的患者资料。分析联用比阿培南、用药顺序、联用天数、比阿培南剂量及停用时间对VPA血药浓度的影响。结果 共纳入70例患者的117个VPA血药浓度结果。单用VPA时,先用比阿培南与后用比阿培南患者的VPA稳态血药浓度比较无显著差异($P>0.05$)。比阿培南联用1~3 d者与未联用者的VPA稳态血药浓度比较无显著差异($P>0.05$);但未联用比阿培南者的VPA稳态血药浓度显著高于联合用药4~7 d者和>7 d者($P<0.001$)。随着联用时间的延长,VPA血药浓度逐渐降低($P<0.001$),但联合用药>7 d者与联合用药4~7 d者比较无显著差异($P>0.05$)。联合用药1~3 d后比阿培南不同停用时间者之间的VPA血药浓度比较均无显著差异($P>0.05$);但联合用药>3 d者的VPA血药浓度较未联用者、联合用药>3 d停用比阿培南4~7 d或停用>7 d者均显著降低($P<0.001$)。比阿培南日剂量>1.0 g者与日剂量<1.0 g者的VPA血药浓度比较无显著差异($P>0.05$)。结论 联用比阿培南1~3 d对VPA血药浓度的影响较小,联合用药>3 d的患者的VPA血药浓度可在停用比阿培南4~7 d后恢复。

关键词 癫痫; 重症感染; 丙戊酸钠; 比阿培南; 联合应用; 血药浓度

Effects of biapenem on the blood concentration of sodium valproate in patients with severe infections: a retrospective study

CHOU Xiaohua, ZHANG Qian, LIU Zhidong, JIANG Daoli (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the effects of biapenem on the blood concentration of sodium valproate (VPA) in patients with severe infections. **METHODS** A retrospective collection of patient data was conducted, encompassing individuals admitted to our hospital from January 2021 to May 2024 who were treated with biapenem for severe infections and concurrently or sequentially administered VPA for the prevention or treatment of epilepsy. The effects of various factors on the blood concentration of VPA, including the combination of biapenem, the sequence of biapenem administration, the number of days of biapenem combination, the dosage of biapenem, and the time after biapenem discontinuation. **RESULTS** A total of 70 patients with 117 VPA blood concentration results were included in this study. When VPA was used alone, no statistically significant difference was observed in the steady-state blood concentrations of VPA between patients who received biapenem first and those who received it later ($P>0.05$). There was no statistically significant difference between the steady-state concentration of VPA in patients who received biapenem in combination for 1 to 3 days and those who did not receive the combination therapy ($P>0.05$). The steady-state concentration of VPA in patients not receiving biapenem combination therapy was significantly higher than that of the patients who received combination therapy for 4 to 7 days and more than 7 days ($P<0.001$). With the prolonged duration of combination therapy, the blood concentration of VPA gradually decreased ($P<0.001$). However, no statistically significant difference was observed between the group receiving combination therapy for more than 7 days and the group receiving it for 4 to 7 days ($P>0.05$). After 1 to 3 days of combination therapy, no statistically significant differences in VPA blood concentrations were observed among patients with different discontinuation times of biapenem ($P>0.05$). The blood concentration of VPA in patients who received combination therapy for more than 3 days was significantly lower than those who discontinued biapenem 4 to 7 days or more than 7 days after more than 3 days of combination therapy ($P<0.001$). There was no statistically significant difference in VPA blood concentrations between patients receiving a daily biapenem dose >1.0 g and those receiving a daily dose <1.0 g ($P>0.05$).

CONCLUSIONS The concomitant administration of biapenem for 1-3 days has a minimal impact on the blood concentration of

△基金项目 国家自然科学基金项目(No.81872847)

*第一作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: chouxiaoh@163.com

#通信作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: jiangdaoli869@163.com

VPA. In patients receiving combination therapy for longer than 3 days, VPA blood concentrations return to baseline levels within 4-7 days after biapenem discontinuation.

KEYWORDS epilepsy; severe infection; sodium valproate; biapenem; combined application; blood concentration

丙戊酸钠(sodium valproate, VPA)在临床常用于预防和治疗各种类型癫痫发作,同时其作为一种心境稳定剂也被推荐用于改善躁狂症状^[1]。VPA的治疗窗较窄,有效血药浓度为50~100 μg/mL,且血药浓度易受性别、年龄、基因多态性、联合用药等多种因素影响^[2~3]。碳青霉烯类抗菌药物是临床常用的抗感染药物,由于其广谱的抗菌活性,尤其对革兰氏阴性杆菌的强大抗菌活性使得其在重症感染的治疗中应用广泛^[4]。多项临床研究报道,常用的碳青霉烯类抗菌药物如美罗培南、厄他培南等均可影响VPA的血药浓度,且联用后VPA的血药浓度可在短时间内降至有效浓度以下,并在停用碳青霉烯类抗菌药物1~2周后逐渐恢复^[5~6]。《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》不推荐碳青霉烯类抗菌药物与VPA联用^[7],同时VPA的药品说明书也不建议其与碳青霉烯类抗菌药物联用。然而,在临床实践中,特别是重症感染治疗中二者联用的情况并不少见^[8~9]。

比阿培南是新型碳青霉烯类抗菌药物,与亚胺培南、美罗培南等其他碳青霉烯类抗菌药物比较,具有较高的稳定性和较低的中枢神经系统毒性^[10~11]。相关研究表明,比阿培南与VPA联用会降低VPA的血药浓度,并可能会诱发癫痫发作^[12]。比阿培南的药品说明书也禁止其与VPA联用。然而,对于癫痫合并重症感染的危重患者,二者联用仍是“无药可用”困境时的“无奈选择”^[12~13]。碳青霉烯类抗菌药物是用于耐药革兰氏阴性菌感染的基石,而VPA是控制癫痫的关键,停用任一药物均可能导致患者生命危险。因此,探讨比阿培南对VPA血药浓度的影响,可为这种“无奈选择”的联用提供风险管理的实证依据,对于指导临床通过精准监测与剂量调整,使得在有效抗感染的同时尽力维持抗癫痫疗效、保障患者安全具有重要意义。为此,本研究分析了使用VPA预防或治疗癫痫的重症感染患者联用比阿培南对VPA血药浓度的影响,以期为癫痫合并重症感染患者的临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2021年1月~2024年5月我院使用比阿培南治疗重症感染同时使用VPA预防或治疗癫痫的患者资料。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(意见号XYFY2024-KL555-01)。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)患者因严重社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、血流感染、复杂性腹腔感染等住院,或在住院期间出现上述感染,并使用比阿培南进行抗感染治疗;(2)既往有癫痫病史并服用VPA,或因脑外科手术后口服或静脉使用VPA预防癫痫;(3)患者住院期间同时或先后使用了VPA与比阿培南;(4)连续规律

使用VPA 3 d后,于次日清晨8:00采集静脉血测定VPA的谷浓度。

本研究的排除标准为:(1)治疗期间VPA血药浓度未达稳态者;(2)联用了美罗培南、亚胺培南西司他丁、卡马西平、苯妥英钠等可能影响VPA血药浓度药物的患者;(3)年龄<18岁者;(4)VPA用药不规律者;(5)严重肝肾功能异常[丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)/天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)>120 U/L,和(或)肌酐(creatinine, Cr)>133 μmol/L]者;(6)对比阿培南过敏或对β-内酰胺类药物严重过敏者。

1.3 用药方法及分组

所有患者均按15~30 mg/kg的日剂量口服或静脉给予VPA,包括VPA片(湖南省湘中制药有限公司,国药准字H43020874,规格:0.2 g)、VPA缓释片(I)[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字H20010595,规格:0.5 g(以VPA计)]和注射用VPA(意大利SANOFI S.R.L.,国药准字HJ20150084,规格:0.4 g);同时给予注射用比阿培南(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20080743,规格:0.3 g)0.6 g, q12 h, ivgtt(部分患者给予0.3 g, q12 h, ivgtt, 0.3 g, q8 h, ivgtt或0.8 g, q12 h, ivgtt)。

参考文献[14]中的方法,将患者分为联合用药1~3 d组、联合用药4~7 d组、联合用药>7 d组和停用比阿培南1~3 d组、停用比阿培南4~7 d组、停用比阿培南>7 d组。

1.4 比阿培南对VPA血药浓度的影响

1.4.1 比阿培南用药顺序对单用VPA稳态血药浓度的影响

以患者停用比阿培南>1 d后再使用VPA时所检测的VPA稳态浓度作为先用比阿培南的VPA稳态血药浓度;以先用VPA时所检测的稳态浓度作为后用比阿培南的VPA稳态血药浓度。所有患者均以达稳态后第1次检测的VPA血药浓度作为VPA稳态血药浓度。

1.4.2 联用比阿培南对VPA血药浓度的影响

(1)比阿培南联用天数:通过比较不同联合用药天数(1~3 d、4~7 d、>7 d)的VPA血药浓度,分析联合用药时长对VPA血药浓度的影响。

(2)联合用药:通过比较联合用药>3 d患者的VPA最低血药浓度与单用VPA时的稳态血药浓度差异,分析联合用药对VPA血药浓度的影响。

(3)比阿培南剂量:通过比较联用比阿培南不同剂量(<1.0 g与>1.0 g)时的VPA血药浓度差异,分析比阿培南不同剂量对VPA血药浓度的影响。

(4)比阿培南停用时间:通过比较比阿培南不同停用时间(停药1~3 d、4~7 d、>7 d)时的VPA血药浓度与单用VPA时的稳态血药浓度差异,分析比阿培南不同停用时间对VPA血药浓度的影响。

1.5 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验或F检验,多组间多重比较采用LSD法;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数[百分比(%)]表示,采用Fisher精确检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入患者的一般情况

共有102例患者住院期间同时或先后使用了比阿培南与VPA,最终纳入了符合条件的70例患者的117个血药浓度数据,其中20例患者检测了单用VPA时的稳态血药浓度,55例患者检测了联合用药期间或停用比阿培南后的VPA血药浓度(其中5例患者为联合用药前已检测了单用VPA时的稳态血药浓度)。70例患者中,男性50例,女性20例;年龄28~84岁,平均年龄(58 ± 14)岁。患者筛选流程见图1,纳入患者的一般情况见表1。

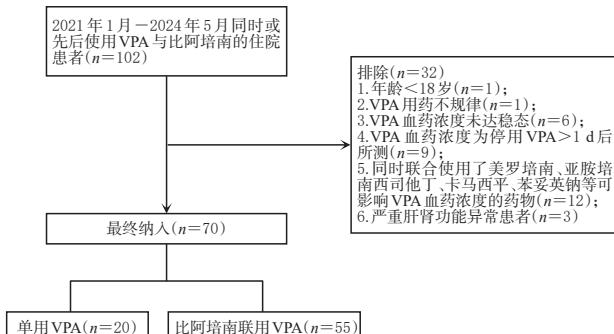


图1 患者筛选过程

表1 纳入患者的一般情况($n=70$)

项目	数值	项目	数值
性别/例(%)		感染部位/例(%)	
男性	50(71.4)	肺部	38(54.3)
女性	20(28.6)	多部位感染	11(15.7)
体重($\bar{x} \pm s$)/kg	67.4 \pm 1.7	血液系统	10(14.3)
VPA日剂量($\bar{x} \pm s$)/g	1.21 \pm 0.03	泌尿系统	6(8.6)
比阿培南日剂量/例(%)		神经系统	5(7.1)
0.6g	4(5.7)	用药原因/例(%)	
0.9g	5(7.1)	脑外科术后感染	48(68.6)
1.2g	60(85.7)	癫痫合并感染	22(31.4)
1.6g	1(1.4)		

2.2 比阿培南用药顺序对单用VPA稳态血药浓度的影响

20例检测了单用VPA时稳态血药浓度的患者中,6例患者为停用比阿培南>1d后给予VPA,即先用比阿培南组,其余14例为先使用VPA,即后用比阿培南组。两组患者的性别、年龄等基本资料及VPA稳态血药浓度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 单用VPA患者的基本资料及VPA稳态血药浓度

项目	先用比阿培南组($n=6$)	后用比阿培南组($n=14$)
男性/例(%)	4(66.7)	12(85.7)
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	64.0 \pm 12.9	58.0 \pm 17.0
体重($\bar{x} \pm s$)/kg	70.0 \pm 10.0	64.0 \pm 10.8
VPA日剂量($\bar{x} \pm s$)/g	1.8 \pm 0.2	1.2 \pm 0.3
VPA的稳态血药浓度($\bar{x} \pm s$)/($\mu\text{g}/\text{mL}$)	58.0 \pm 18.9	64.0 \pm 24.6

2.3 比阿培南联用天数对VPA血药浓度的影响

36例患者检测了不同联用时间VPA的血药浓度共计41次,由于比阿培南用药顺序对单用VPA稳态血药浓度差异无统计学意义($P>0.05$),因此将20例单用VPA患者作为未联用组。结果显示,联合用药1~3d组与未联用组患者的VPA稳态血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);随着联用时间的延长,VPA的血药浓度逐渐降低($P<0.001$),但联合用药>7d组与联合用药4~7d组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表3。

表3 比阿培南联用天数对VPA血药浓度的影响

组别	n	VPA血药浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$)
未联用组	20	62.1 \pm 22.7
联合用药1~3d组	14	48.4 \pm 33.6
联合用药4~7d组	11	25.6 \pm 13.0 ^{ab}
联合用药>7d组	16	17.8 \pm 12.8 ^{ab}

a:与未联用组比较, $P<0.001$;b:与联合用药1~3d组比较, $P<0.001$ 。

2.4 联合用药对VPA血药浓度的影响

由于联合用药4~7d组与联合用药>7d患者的VPA血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),为考察联合用药对VPA血药浓度的影响,故选择联合用药>3d的VPA血药浓度作为联合用药浓度(有多次检测结果的患者,以其中VPA血药浓度最低值作为该患者的联合用药浓度)。结果显示,20例单用VPA患者的VPA稳态血药浓度为(62.1 ± 22.7) $\mu\text{g}/\text{mL}$,显著高于联合用药>3d患者的联合用药浓度[(16.0 ± 8.2) $\mu\text{g}/\text{mL}$]($P<0.001$),联合用药浓度较单用VPA患者的稳态血药浓度平均降低了74.2%。

2.5 比阿培南用药剂量对VPA血药浓度的影响

比阿培南日剂量>1.0g组($n=34$),与<1.0g组($n=7$)患者的VPA血药浓度比较[$22.0(11.8, 40.0)$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs. $31.0(25.0, 55.0)$ $\mu\text{g}/\text{mL}$],差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 比阿培南停用时间对VPA血药浓度的影响

由于联合用药1~3d组与未联用组患者的VPA稳态血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),且随着联用时间的延长,VPA的血药浓度逐渐降低($P<0.001$),故本研究考察联合用药1~3d与联合用药>3d患者比阿培南不同停用时间对其VPA血药浓度的影响。

2.6.1 联合用药1~3 d后停用比阿培南

本研究共收集到6例患者在联合用药1~3 d期间内的14次VPA血药浓度检测结果,以及停用比阿培南后的25次VPA血药浓度检测结果。联合用药1~3 d后,随着比阿培南停药时间的延长,VPA血药浓度略有上升,但不同停药时间的VPA血药浓度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

表4 联合用药1~3 d后比阿培南不同停用时间对VPA血药浓度的影响

组别	n	VPA血药浓度/($\mu\text{g}/\text{mL}$)
未联用组	20	62.1 \pm 22.7
联合用药1~3 d组	14	48.4 \pm 33.6
联合用药1~3 d停用比阿培南1~3 d组	5	55.6 \pm 19.3
联合用药1~3 d停用比阿培南4~7 d组	13	61.2 \pm 20.2
联合用药1~3 d停用比阿培南>7 d组	7	66.1 \pm 13.8

2.6.2 联合用药>3 d后停用比阿培南

本研究共收集到33例患者在联合用药>3 d后的27次VPA血药浓度检测结果,以及比阿培南停用后的31次VPA血药浓度检测结果。由于仅有3例患者在停用比阿培南1~3 d检测了VPA血药浓度,3例患者的检测时间为停药1、2、3 d后,VPA血药浓度分别为48、35、97 $\mu\text{g}/\text{mL}$,三者的血药浓度差异较大,鉴于该组样本量少且差异显著,故未纳入统计分析。结果显示,与未联用组、联合用药>3 d停用比阿培南4~7 d组、联合用药>3 d停用比阿培南>7 d组比较,联合用药>3 d组患者的VPA血药浓度显著降低($P<0.001$);而未联用组、联合用药>3 d停用比阿培南4~7 d组、联合用药>3 d停用比阿培南>7 d组的VPA血药浓度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表5。

表5 联合用药>3 d后比阿培南不同停用时间对VPA血药浓度的影响

组别	n	VPA血药浓度/($\mu\text{g}/\text{mL}$)
未联用组	20	62.1 \pm 22.7
联合用药>3 d组	27	21.0 \pm 13.2 ^a
联合用药>3 d停用比阿培南4~7 d组	11	48.3 \pm 20.1
联合用药>3 d停用比阿培南>7 d组	17	66.1 \pm 26.0

a:与未联用组、联合用药>3 d停用比阿培南4~7 d组、联合用药>3 d停用比阿培南>7 d组比较, $P<0.001$ 。

3 讨论

VPA是预防和治疗多种类型癫痫发作的一线药物。相关研究表明,碳青霉烯类抗菌药物可显著降低VPA的血药浓度,并且联合用药期间增加VPA用药剂量并不能提高VPA的血药浓度,而使患者癫痫发作用险增加^[15]。重症感染尤其是耐 β -内酰胺酶革兰氏阴性杆菌感染患者常需要使用比阿培南等碳青霉烯类抗菌药物。同样,对于已使用VPA控制癫痫的患者,VPA也不可突然停药。因此,对于重症感染合并癫痫患者“无药可用”的情况,通过量化比阿培南对VPA血药浓度的影响,指导临

床合理使用抗感染与抗癫痫药物,保障患者用药安全有效是很有必要的。

本研究结果显示,先用比阿培南与后用比阿培南患者的单用VPA稳态血药浓度比较无显著性差异。这提示,比阿培南用药顺序对VPA稳态血药浓度无明显影响。但由于本研究的样本量较少,可能会影响结果的稳定性,仍需后续大样本研究予以验证。

相关研究显示,临床中常用的3种碳青霉烯类抗菌药物(包括厄他培南、亚胺培南/西司他丁及美罗培南)在与VPA联用的24 h内即可以引起VPA血药浓度的大幅降低,部分患者的血药浓度会降至阈浓度以下,甚至降至最低浓度^[8,15]。本研究结果显示,联合用药1~3 d组与未联用组患者的VPA稳态血药浓度比较无显著性差异。这提示,短期联用比阿培南对VPA血药浓度无明显影响。本研究同时发现,联合用药>3 d患者的VPA血药浓度较未联用者降低了74.2%。对于与碳青霉烯类抗菌药物联用期间VPA血药浓度的降低程度,不同研究略有差异:Wu等^[15]的研究显示,厄他培南可使VPA血药浓度平均降低72%,亚胺培南/西司他丁可降低42%,美罗培南则可降低67%;Huang等^[8]的研究结果显示,联用美罗培南者VPA血药浓度平均降低80%,联用厄他培南者降低68%,联用亚胺培南者降低51%。本研究前期从吸收、分布、代谢与排泄等方面分析了碳青霉烯类抗菌药物对VPA血药浓度影响,结果显示,碳青霉烯类抗菌药物可以减少VPA经小肠上皮细胞基底膜的吸收,加速VPA从血液向红细胞转运,促进VPA的代谢,并通过影响肠道菌群活性,进而抑制VPA肝肠循环而促进排泄,从而降低VPA的血药浓度^[16]。本研究结果表明,随着联用时间的延长,VPA的血药浓度逐渐降低。这提示,比阿培南对VPA血药浓度的影响是随时间的积累而逐渐产生的。

相关研究表明,停用碳青霉烯类抗菌药物后,VPA血药浓度在1~2周才能完全或部分恢复:Gu等^[6]对50例癫痫患者的研究表明,停用美罗培南后14 d内,VPA血药浓度仅能部分回升,但无法恢复至联用前水平;Wu等^[15]研究表明,停用3种碳青霉烯类抗菌药物并增加VPA剂量20%,VPA血药浓度可在7 d内恢复至基线水平的90%;Wen等^[14]研究显示,停用美罗培南7 d以上,VPA血药浓度才能恢复至单用VPA水平。本研究中,联合用药1~3 d后比阿培南不同停药时间的VPA血药浓度略有上升,但差异均无统计学意义。与未联用组、联合用药>3 d停用比阿培南4~7 d组、联合用药>3 d停用比阿培南>7 d组比较,联合用药>3 d组患者的VPA血药浓度显著降低;而未联用组、联合用药>3 d停用比阿培南4~7 d组、联合用药>3 d停用比阿培南>7 d组

比较,差异均无统计学意义。分析原因可能为:(1)比阿培南半衰期较短(约1 h),短期应用对肠道菌群活性的影响小,从而对VPA的肝肠循环影响较小,故短期联用影响较小;(2)长期应用比阿培南时,由于其对肠道菌群的持续抑制作用而造成VPA血药浓度下降,停药后药物对肠道菌群的影响逐渐减少,随着肠道菌群活性的恢复,VPA的血药浓度也在停药后逐步恢复^[17];(3)本研究为回顾性研究,部分患者仅检测了1~2次VPA血药浓度,可能遗漏血药浓度动态变化的关键节点,如联合用药第4天的快速下降期与停药第3、4天的快速恢复期等。

此外,本研究结果显示,使用比阿培南日剂量>1.0 g与<1.0 g患者的VPA血药浓度比较,差异无统计学意义,这与文献结果^[14]相似。但本研究中比阿培南日剂量<1.0 g的患者仅有7例,无法评估比阿培南用药剂量对VPA血药浓度下降程度的潜在影响,需后续大样本研究予以验证。本研究中,多数患者VPA的日剂量为1.2 g,仅少数患者使用其他剂量的VPA,因此未考察不同剂量VPA对其血药浓度的影响。

综上所述,联用比阿培南1~3 d对VPA血药浓度的影响较小,联合用药>3 d患者的VPA血药浓度可在停用比阿培南4~7 d后恢复。对于使用VPA控制癫痫的重症感染患者,比阿培南可能较其他碳青霉烯类抗菌药物更适宜短期联用。但本研究为回顾性分析,样本量较小,纳入的患者均为重症感染患者,临床症状复杂且合并使用了多种药物,可能影响了上述结果的可靠性,故所得结论仍需前瞻性研究予以验证。

参考文献

- [1] 丁雁鸣,柳丽丽,刘艳萍,等.基于FAERS数据库的丙戊酸不良事件信号挖掘[J].中国药房,2023,34(23):2906-2909.
- [2] 丁靖,蒙卓成,张燕,等.2019—2021年2 992例次丙戊酸治疗药物监测结果的回顾性分析[J].中国全科医学,2023,26(23):2923-2929.
- [3] 顾澜婷,王雨萍,陆韵竹,等.基因多态性对丙戊酸钠及代谢物血药浓度的影响及其与不良反应的相关性研究[J].药学与临床研究,2023,31(5):396-400,424.
- [4] 王钰莹,于建海,赵丽平,等.三种碳青霉烯类药物对肝功能不全的重症感染合并癫痫患者丙戊酸钠血药浓度的影响及解决策略[J].中国全科医学,2021,24(增刊1):52-54.
- [5] CHAI P Y, CHANG C T, CHEN Y H, et al. Effect of drug interactions between carbapenems and valproate on serum valproate concentration: a systematic review and meta-

analysis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(2):215-223.

- [6] GU C P, ZHANG Y F, YUAN F M, et al. Effect of a declined plasma concentration of valproic acid induced by meropenem on the antiepileptic efficacy of valproic acid [J]. J Clin Lab Anal, 2024, 38(8):e25025.
- [7] 《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,2015:42.
- [8] HUANG C R, LIN C H, HSIAO S C, et al. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2017, 33(3):130-136.
- [9] CHEN I L, LEE C H, HSIAO S C, et al. Interactions between carbapenems and valproic acid among the patients in the intensive care units[J]. J Crit Care, 2021, 62:151-156.
- [10] 赵华昌,黄攀云,尹学东.头孢曲松钠与比阿培南治疗重症肺炎临床效果对比观察[J].山东医药,2023,63(25):64-66.
- [11] 朱愿超,邹琪,胡欣.比阿培南治疗高龄老年患者呼吸系统感染的分析[J].中华老年医学杂志,2022,41(12):1489-1493.
- [12] 唐莲,庄智伟,赵富丽,等.比阿培南与美罗培南对丙戊酸血药浓度影响的比较研究[J].药物不良反应杂志,2015,17(2):126-129.
- [13] 张华君,席加喜,叶冬梅,等.3种碳青霉烯类药物对重症感染合并癫痫患者丙戊酸钠血药浓度影响及其与肝肾功能相关性[J].中国医院药学杂志,2019,39(8):857-861.
- [14] 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.
- [15] WU C C, PAI T Y, HSIAO F Y, et al. The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(5):587-592.
- [16] 丑晓华,刘文,王来成.三种碳青霉烯类抗菌药物对丙戊酸钠血药浓度影响分析[J].中国处方药,2018,16(9):6-8.
- [17] KOECK J A, HILGARTH H, VON AMELN-MAYERHOFER A, et al. Clinically relevant interactions with anti-infectives on intensive care units: a multicenter Delphi study[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(11):1330.

(收稿日期:2025-07-21 修回日期:2025-12-01)

(编辑:陈 宏)