

원 저

급성 Valproic acid 중독에서 L-carnitine과 체외 제거방법: 체계적 고찰

연세대학교 의과대학 응급의학교실

양병근 · 구재은 · 주영선 · 유제성 · 정성필 · 이한식

L-carnitine vs Extracorporeal Elimination for Acute Valproic acid Intoxication: A Systematic Review

Byung Keun Yang, M.D., Jae Eun Ku, M.D., Young Seon Joo, M.D.,
Je Sung You, M.D., Sung Phil Chung, M.D., Hahn Shick Lee, M.D.

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study is to review the evidence comparing the efficacy and safety between L-carnitine and extracorporeal elimination therapy in the management of acute valproic acid L-carnitine vs Extracorporeal Elimination for Acute Valproic acid Intoxication

Methods: PubMed, Embase, Cochrane library, Web of Science, KoreaMed, KMBase, and KISS were searched, using the terms carnitine and valproic acid. All studies, regardless of design, reporting efficacy or safety endpoints were included. Reference citations from identified publications were reviewed. Both English and Korean languages were included. Two authors extracted primary data elements including poisoning severity, presenting features, clinical management, and outcomes.

Results: Thirty two articles including 33 cases were identified. Poisoning severity was classified as 3 mild, 11 moderate, and 19 severe cases. Nine cases were treated with L-carnitine while 24 cases received extracorporeal therapy without L-carnitine. All patients except one expired patient treated with hemodialysis recovered clinically and no adverse effects were noted. A case report comparing two patients who ingested the same amount of valproic acid showed increased ICU stay (3 vs 11 days) in case of delayed extracorporeal therapy.

Conclusion: Published evidence comparing L-carnitine with extracorporeal therapy is limited. Based on the available evidence, it is reasonable to consider L-carnitine for patients with acute valproic acid overdose. In case of severe poisoning, extracorporeal therapy would also be considered in the early phase of treatment.

Key Words: Valproic acid, Poisoning, Overdose, Carnitine, Renal dialysis

책임저자: 정 성 필

서울특별시 강남구 언주로 211

강남세브란스병원 응급의학과

Tel: 02) 2019-3030, Fax: 02) 2019-4820

E-mail: emstar@yuhs.ac

투고일: 2014년 11월 21일 1차 심사일: 2014년 11월 24일

게재 승인일: 2014년 12월 11일

서 론

발프로산(valproic acid)은 국내에서 데파콘(한국 애보트, 대한민국), 발핀(명인제약, 대한민국), 바로인 에이(한림제약, 대한민국) 등의 이름으로 판매되는 항경련제이다. 발프로산의 이합체인 divalproex도 데파코트란 이름

으로 시판 중이다. 경련 발작의 치료 이외에도 조증의 치료와 신경병성 통증, 편두통의 예방 등에도 사용되어 점점 사용량이 증가하고 있다. 널리 사용되므로 중독의 원인이 될 가능성도 많은데 주로 간독성과 고암모니아혈증을 유발한다. 미국의 2012년 National Poison Data System (NPDS) 자료에 의하면 발프로산 중독으로 병원 치료를 받은 경우는 1,864건이었으며 이 중 사망은 1건으로 보고되었다¹⁾. 국내에서도 여러 중독 사례들이 보고되었다^{2,3)}.

L-Carnitine (levocarnitine)은 지방산(fatty acid)의 대사에 중요한 역할을 하는 아미노산으로 선천성 대사장애, 혈액투석, 발프로산 독성에 의한 L-carnitine 결핍의 치료 등에 사용된다. 체내에 들어온 발프로산은 대부분 간에서 직접 글루쿠론산화(glucuronidation) 과정을 거쳐 대사된다. 일부는 미토콘드리아 내에서 β산화되거나 세포질에서 ω산화로 대사되는데, ω산화에 의한 대사물들이 뇌부종, 간독성, 및 고암모니아혈증 등의 독성을 유발한다⁴⁾. 발프로산이 미토콘드리아 안으로 이동되어 β산화되기 위해서는 L-carnitine이 필수적인데, 발프로산은 L-carnitine의 결핍을 초래하여 보충하지 않으면 독성이 증가한다⁵⁾. Bohan 등⁶⁾은 발프로산 치료 도중 유발된 간독성 환자에서 L-carnitine 치료가 생존율을 향상시켰다고 보고하였다. 그러나 급성 발프로산 중독 환자에 대해서도 L-carnitine이 치료 효과가 있는지에 대해서는 논란이 있다. 한편 심한 발프로산 중독 환자의 경우 혈액투석과 같은 체외 제거방법이 효과적이라는 주장도 있다⁷⁾.

이에 저자들은 기존 문헌들의 체계적인 고찰을 통하여 L-carnitine 치료와 혈액투석 등의 체외 제거방법의 효과를 비교해보고자 하였다. 연구 질문은 “급성 발프로산 중독 환자에서 L-carnitine의 사용이 체외 제거방법에 비하여 합병증의 증가 없이 치료 효과를 향상시키는가?”이다.

방 법

본 연구는 기존 문헌들의 체계적 고찰 연구이다. 문헌의 선정기준은 1966년 이후 출판된 발프로산 중독과 관련된 문헌으로 원저뿐 아니라 종설, 증례, 초록, 서신 등 모든 형태를 포함하였다. 문헌검색을 위해 PubMed, Embase, Cochrane library, Web of science, KoreaMed, KMBase, KISS (Korean studies Information Service System) 등의 database를 검색하였다(Table 1). 문헌검색은 두 명의 연구자가 2014년 7월에 실시하였다. 출판 언어는 영어와 한국어로 제한하였다. 제목 및 초록을 보고 선정기준에 해당하는 문헌은 전문을 확인하여 급성 valproic acid에 관련된 문헌을 최종 선정하였다. 발프로산의 치료 농도는 50~100 mg/L (350~690 μmol/L)이므로 최대 혈중농도가 100 mg/L 이상인 경우를 급성 중독 대상으로 포함하였다. 급성 중독 환자에게 L-carnitine 또는 체외제거법을 시행하여 치료효과 또는 안전성에 대한 언급이 있는 문헌을 선정하였다.

제외기준으로 본 연구는 급성 중독을 대상으로 하므로 치료 목적으로 발프로산을 복용하여 발생한 간독성과 고암모니아혈증 뇌증(hyperammonemic encephalopathy) 등은 제외하였다. 또한 L-carnitine과 체외제거법의 비교를 목적으로 하므로 두 가지 방법을 모두 사용하여 비교가 불가능한 경우는 제외하였다. 그 밖에 관련이 없거나 중복된 경우, 중증도나 치료결과에 대한 내용을 확인할 수 없는 경우는 대상에서 제외하였다. 최종 선정된 문헌은 EndNote (×7.0.2, Thomson Reuters)에 정리하여 중복된 문헌을 제거하였다. 또한 문헌에 인용된 참고문헌들을 검토하여 빠진 문헌이 있으면 추가하였다. 필요한 항목과 문헌에 대한 간단한 요약표를 작성하였다.

Table 1. Search strategy according to the databases

Database	hits	Search strategy
PubMed	88	“poisoning” [MeSH Terms] OR “drug overdose” [mh] OR “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” [mh] AND (“valproic acid” [All Fields] OR “valpro*” [All Fields]) AND (“carnitine” [MeSH Terms] OR “carnitine” [All Fields]) OR (hemodialysis OR hemoperfusion OR hemofiltration))
Embase	117	valpro* AND (‘carnitine’ OR ‘carnitine’/exp OR carnitine) AND (‘poisoning’ OR ‘poisoning’/exp OR poisoning OR ‘hemodialysis’/exp OR hemodialysis OR ‘hemoperfusion’/exp OR hemoperfusion OR ‘hemofiltration’/exp OR hemofiltration)
Cochrane library	26	valpro* AND (carnitine OR hemodialysis OR hemoperfusion OR hemofiltration)
Web of science	13	valpro* AND carnitine AND poisoning
KoreaMed	12	valpro* AND hemo*
KMBase	10	valpro* AND carnitine
KISS	167	valpro* AND (carnitine OR hemo*)

KISS: Korean studies Information Service System

최종 선정된 문헌들을 검토하여 치료로 L-carnitine만 사용한 경우, 체외제거 방법만을 사용한 경우로 나누어 결과를 기술하였다. 중독의 중증도는 최고 혈중농도와 의식 상태를 이용하여 편의상 세 단계로 구분하였다(Table 2). 혈중농도와 중추신경계 독성의 중증도가 밀접한 관련이 없다는 보고가 있어서 의식상태를 조합하여 중증도를 정하였다⁸⁾. 환자의 치료 결과는 완전히 회복되었는지의 여부와 합병증 발생 유무로 정리하였다.

결 과

1. 문헌 검색 결과

검색 결과 PubMed 88건, Embase 117건, Cochrane library 26건, Web of science 13건, KoreaMed 12건, KMBase 10건, KISS 167건이 검색되어 중복을 제외하면 총 233편이 검색되었다(Fig. 1). 본문을 검토하여 본 연구와 관련이 없는 문헌 175편, 두가지 치료를 모두 시행하여 비교가 어려운 17편, 중독의 중증도 및 치료정보가 언급되지 않은 9편을 제외하고 32편을 분석하였다. 같은 용량의 발프로산 중독 환자를 다른 방법으로 치료한 증례를 비교한 논문이 1편⁹⁾, 치료의 안전성 및 합병증과 관련된 논문이 3편이

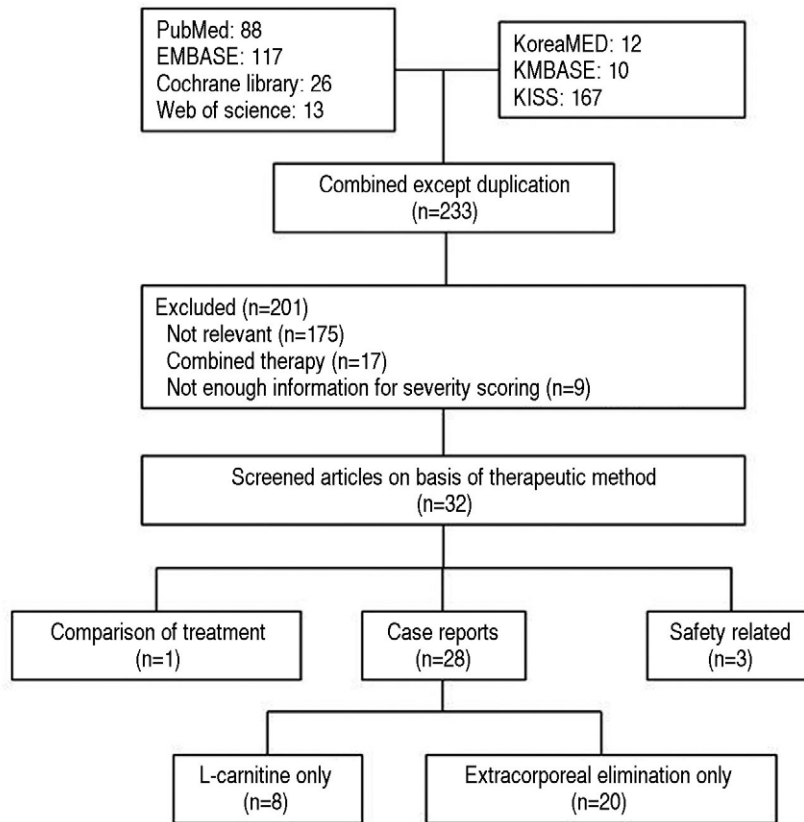


Fig. 1. Flow diagram of search strategy

Table 2. Poisoning severity index for acute valproic acid intoxication in this study

Peak VA (mg/L)	Score A	GCS (worst)	Score B	A+B	Severity (A+B)
100-500	1	>12	1	2	Mild
500-1,000	2	9-12	2	3, 4, 5	Moderate
>1,000	3	< 9	3	6	Severe

VA: valproic acid

GCS: Glasgow coma scale

있었다¹⁰⁻¹²⁾. 나머지 28편은 증례보고(33례)였는데 중증도별로 분류하면 경증이 3례, 중등도 11례, 중증 19례였다.

2. 치료 효과의 비교

급성 발프로산의 중독의 증례 보고 중에서 체외제거법의 사용 없이 L-carnitine을 투여한 경우는 8편에 9례였다. 중증도는 경증이 3례, 중등도 2례, 중증 4례였으며 모든 증례들이 합병증 없이 회복되었다(Table 3). 한편 L-carnitine을 치료에 사용하지 않고 체외제거법만 시행한 경우는 20편에 24례였다. 중증도는 중등도 9례, 중증 15례였으며 사망이 1례 보고되어 사망률은 4.2%였다(Table 4).

Licari⁹⁾ 등은 같은 용량(16 g)을 복용한 급성 발프로산 중독환자 두 명의 치료 경과를 비교 하였는데, 혈중농도가 3,011 μmol/mL로 높아 조기에 체외제거 방법을 시행한 환자는 3일간의 중환자실 치료로 합병증 없이 치료되었으나, 반대로 585 μmol/L로 L-carnitine 등의 보존적 요법을 시행한 환자는 혈중 농도의 상승으로 결국 72시간만에 혈액여과를 시작하였으며 11일간의 중환자실 치료가 필요하였다고 보고하였다.

3. 치료의 안전성 및 합병증

L-carnitine은 미국의 한 독성센터에서 3년간의 기록을 분석한 결과 674명의 발프로산 중독 환자(단독 복용은 19명)에게 251 doses의 carnitine을 투여하였는데, 저혈압이나 알레르기 반응은 관찰되지 않았다고 한다¹²⁾. 그러나 혈액투석 중인 급성 발프로산 중독 환자에서 L-carnitine 치료로 저인산혈증(hypophosphatemia)이 발생하였다고 보고되었다¹⁰⁾. 해당 환자에서 혈중 인산 농도는 L-carnitine 중단 후 상승하였다고 한다. 체외제거법은 침습적인 방법으로 여러 합병증을 초래할 수 있다. 정맥로 확보

와 관련해서는 출혈, 기흉, 감염, 부정맥 등이 생길 수 있고, 투석 및 여과법과 관련해서는 혈소판감소, 전해질 이상, 혈액학적 불안정 등의 합병증이 보고되었다¹¹⁾.

고 찰

발프로산은 독성 농도에서 간부전이나 췌장염을 유발할 수 있으며, 뇌내 GABA 농도를 증가시켜 의식저하를 유발한다. 검사소견으로는 고암모니아혈증, 고삼투압증, 음이온 차이가 큰 대사산증, 고나트륨혈증, 저칼슘혈증 등을 유발할 수 있다^{7,8)}. 발프로산 중독의 치료는 위세척이나 활성탄의 투여 등 일반적인 위장관 제거 방법을 적용할 수 있으며 의식저하 시에는 기관삽관 및 인공환기가 필요하다.

급성 발프로산 중독에 관한 문헌고찰 결과 치료 방법을 직접 비교한 연구는 없었으며, 동일한 용량을 복용한 같은 연령의 환자 두 명을 비교한 증례를 찾을 수 있었다⁹⁾. 경구 L-carnitine을 포함한 지지요법만 시행 받은 환자는 결국 중간에 투석을 시행받았으며 11일간의 중환자실 치료를 받았으나, 초기부터 적극적인 체외제거법을 시행 받은 환자는 3일만에 중환자실에서 병동으로 이송되었다. 따라서 중증 발프로산 중독 환자의 경우 초기부터 적극적인 체외제거법의 적용이 고려되어야 한다. 한편 급성 발프로산 중독에 대한 증례보고를 분석한 결과 총 33례 가운데 사망례는 1례(3.0%)였다. 경도와 중등도에서는 사망례가 관찰되지 않았으나, 중증 환자 1례에서 음독 20시간 후부터 혈액투석을 시행하였으나 췌장염 등의 장기부전이 발생하여 음독 4일만에 사망하였다. 이처럼 발프로산 중독은 생명을 위협할 수 있는 심각한 중독이며 초기에 적극적인 치료를 시행하여야 좋은 예후를 기대할 수 있다. Auinger¹³⁾ 등은 발프로산 초기 혈중농도가 12,430 μmol/L인 환자가 임상적으로 뇌사(brain death)와 유사한 소견을 보였

Table 3. Summary of case reports performing L-carnitine without extracorporeal therapy for acute valproic acid overdose

Authors	Age/Sex	Ingested VA amount (g)	Peak VA Level (mg/L)	Mental status (GCS, worst)	Poisoning Severity	Outcome	Sequelae
Murakami ¹⁷⁾	15m/M	4	1316	3	Severe	Full Recovered	No
Ishikura ¹⁸⁾	16m/M	4	1316.2	3	Severe	Full Recovered	No
Chan ¹⁹⁾	14/F	20	288	Drowsy	Mild	Full Recovered	No
Chan ¹⁹⁾	19/M	NR	950	Drowsy	Moderate	Full Recovered	No
Katiyar ⁴⁾	28/M	NR	1016	3	Severe	Full Recovered	No
Sikma ²⁰⁾	41/M	100	1308	3	Severe	Full Recovered	No
Patel ²¹⁾	45/M	10-12.5	212	14	Mild	Full Recovered	No
Papaseit ²²⁾	30/M	35	391	13	Mild	Full Recovered	No
Takematsu ²³⁾	53/M	45	733	15	Moderate	Full Recovered	No

VA: valproic acid, GCS: glasgow coma scale, NR: not reported

으나 적극적인 치료로 완전히 회복되었다고 보고하였다.

발프로산 중독의 치료에 사용되는 carnitine은 수용성 아미노산으로 지방산의 산화에 핵심적인 역할을 한다. D형과 L형 이성체가 존재하는데 치료 효과를 가진 활성형은 L형이다. 발프로산이 체내에 들어오면 대사되기 위해 미토콘드리아 내로 이동되어 β산화되어야 하는데, 미토콘드리아 안으로 이동하기 위해서는 carnitine이 필수적이다⁵⁾. Carnitine이 결핍되면 세포질의 소포체에서 ω산화 과정을 거치게 되는데 ω산화에 의한 대사물들은 독성이 강하며 특히 3-en-VPA는 뇌부종, 간 독성, 고암모니아혈증을 일으키는 주된 원인으로 알려졌다⁴⁾. 발프로산 중독 시에는 신장에서 carnitine의 배출이 증가하거나, carnitine transporter의 기능 저하로 인해 carnitine 결핍이 일어난다는 것으로 알려져 있다. 또한 carnitine은 발프로산 대사물 중 독성이 높은 형태의 농도를 감소시키며 암모니아를 배설시키는데 중요한 역할을 하기 때문에 결핍 시 고암모니아혈증을 유발하게 된다¹⁴⁾. 이와 같은 근거로 발프로산 중독에서 carnitine의 투여가 권장된다. 권장되는 용법은 100 mg/kg 이상을 음독한 환자에게 부하용량으로

L-carnitine 100 mg/kg을 2~3분간 또는 15~30분간 정맥 주사 하는 것이다. 이후 8시간마다 50 mg/kg (최대 3 g)을 같은 방법으로 투여한다. 환자의 임상양상이 호전되거나 혈중 암모니아 농도가 감소될 때까지 투여하는데 일반적으로 4일 정도까지 투여가 필요하다고 한다⁸⁾.

L-carnitine은 아미노산의 일종으로 안전하다고 여겨지고 있다. 미국 FDA 임신 위해 정도도 B등급이다. 경구 복용 시 오심 또는 생선 냄새가 나는 부작용이 보고되었고, 치료 효과 또한 경구보다 정맥투여가 좋다고 생각되므로 L-carnitine은 정맥투여가 권장된다⁶⁾. 급성 발프로산 중독에서 L-carnitine만으로 치료하여 좋은 결과를 보고한 증례들이 있지만(Table 3), 치료 결과가 좋지 않은 경우는 증례로 발표되지 않았을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 Licari⁹⁾ 등의 보고를 볼 때 체외제거법이 지연됨으로써 치료기간의 지연 등 예후가 나빠질 수 있다고 생각되므로 중증도가 심한 경우에는 체외제거법을 함께 사용할 것을 고려하여야 한다.

발프로산은 분자량이 144 Da로 작고 분포용적이 0.1~0.5 L/kg로 낮아 투석으로 제거가 용이하다. 단백 결합률

Table 4. Summary of case reports not performing L-carnitine but extracorporeal elimination therapy for acute valproic acid overdose

Authors	Age/Sex	Ingested VA amount (g)	Peak VA level (mg/L)	GCS (worst)	Poisoning Severity	Outcome	Sequele
Kay ²⁴	48/F	048	332	3	Moderate	Full recovered	No
Van den Broek ¹¹	..32/M	NR	1,244.0	3	Severe	Full recovered	No
Brubacher ²⁵	24/F	NR	1,075.0	3	Severe	Full recovered	No
Dharnidharka ²⁶	18/F	NR	663	3	Moderate	Full recovered	No
Dharnidharka ²⁶	18 m/F	20-60 T	922	3	Moderate	Full recovered	No
Hicks ²⁷	56/F	NR	998	6	Moderate	Full recovered	No
Johnson ²⁸	43/F	019	1,380.0	3	Severe	Full recovered	No
Kane ²⁹	25/F	NR	1,294.0	3	Severe	Full recovered	No
Kielstein ³⁰	..24/M	030	670	3	Moderate	Full recovered	No
Kroll ³¹	..38/M	045	726	Confused	Moderate	Full recovered	No
Kroll ³¹	..27/M	NR	1,414.0	3	Severe	Full recovered	No
Mestrovic ³²	16/F	075	1,320.0	3	Severe	Full recovered	No
Matsumoto ³³	19/F	018	800	3	Moderate	Full recovered	No
Van der Merwe ³⁴	..38/M	NR	1,080.0	3	Severe	Full recovered	No
Minari ³⁵	29/F	160	2,978.0	3	Severe	Full recovered	No
Franssen ³⁶	..27/M	NR	1,414.0	3	Severe	Full recovered	No
Roodhooft ³⁷	2 m/NR	NR	1,299.0	3	Severe	Full recovered	No
Eyer ³⁸	NR/M	NR	1,700.0	3	Severe	Expire	MOF, P, CE
Eyer ³⁸	NR	050	1,035.0	3	Severe	Full recovered	No
Eyer ³⁸	NR	024	608	3	Moderate	Full recovered	No
Mortensen ³⁹	20/F	075	2,120.0	3	Severe	Full recovered	No
Graudins ⁴⁰	32/F	030	1,380.0	Deteriorated	Severe	Full recovered	plt
Fernandez ⁴¹	..31/M	105 mg/kg	1,235.6	3	Severe	Full recovered	No
Ray ⁴²	...2/F	330 mg/kg	611	8	Moderate	Full recovered	No

NR: not reported, MOF: multiple organ failure, P: pancreatitis, CE: cerebral edema, GCS: glasgow coma scale, VA: valproic acid, plt: thrombocytopenia

이 85~95%로 높지만 중독 시에는 단백결합 부위가 포화되어 자유 발프로산이 증가하므로 체외제거법의 적응이 된다. 다만 침습적인 시술이며 여러 가지 합병증의 가능성이 있으므로 중증 중독의 경우로 한정할 필요가 있다. 체외제거법을 시행하는 기준에 대해서는 논란이 있는데 Spiller¹⁵⁾ 등은 최고 혈중농도가 850 mg/L 이상일 때는 혼수, 호흡부전, 대사산증 등을 보이는 경우가 많으므로 투석이 필요하다고 주장하였으나, 임상양상과 혈중농도가 상관관계가 적으므로 혈중농도를 기준으로 하기보다는 혈액학적 불안정이나 호흡부전 등의 임상양상을 기준으로 하자는 주장도 있다⁹⁾. Thanacoody⁷⁾ 등은 혼수 상태이거나 혈액학적으로 불안정한 환자가 발프로산 혈중농도가 높고 고암모니아혈증이나 전해질 불균형이 보이면 혈액투석을 고려할 것을 권고하였다.

체외제거법에는 혈액투석, 혈액관류, 지속성 정정맥 혈액투과여과(Continuous Veno-venous Hemodiafiltration (CVVHDF)) 등 여러 가지 방법이 성공적으로 보고되었다⁷⁾. 그러나 CVVHDF를 적용하여 발프로산 농도를 낮추는 데는 성공하였으나 뇌부종의 진행을 막지는 못했다는 보고도 있다¹⁶⁾. 어떤 방법을 사용할지는 상황에 따라 다르지만 혈액투석이 지속성 정정맥 혈액여과(Continuous Veno-Venous Hemofiltration (CVVH)) 보다 효과적이라고 하며, 혈액학적으로 불안정한 환자들은 간헐적 혈액투석보다는 지속적신대체요법(CRRT) 방식이 유리하다¹¹⁾. 또한 발프로산을 경련의 치료를 위해 복용하던 환자들은 체외제거법을 시행하면서 혈중농도가 치료 농도 이하로 떨어지지 않도록 주의하여야 한다.

본 연구에는 여러 제한 점이 존재한다. 첫째, 후향적 연구인 관계로 자세한 병력을 비교할 수 없었으며 증례의 수가 적어 치료방법에 따른 효과를 메타분석과 같이 통계적으로 비교하기 어려웠다. 둘째, 검색된 많은 문헌이 증례보고이며 일반적으로 치료효과가 없는 경우 논문화하지 않는 점을 고려하면 출판된 좋은 결과만을 근거로 결론을 내리게 되는 출판 뺄림(publication bias)이 있을 수 있다.

결론적으로 급성 발프로산 중독의 치료에 있어서 L-carnitine과 체외제거법의 효과를 비교할만한 근거는 매우 제한적이다. L-carnitine은 안전하고 사용가능한 약물이므로 증상이 있는 경우에 사용하는 것이 바람직하며, 중증도가 높은 환자들의 경우 초기부터 적극적으로 체외제거법을 시행하는 것이 좋다. 하지만 체외제거법은 침습적 시술이므로 위험에 비해 이익이 크다고 인정되는 경우에 한하여 환자의 임상양상이나 혈중 농도 등을 고려하여 결정하여야 한다.

참고문헌

- Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol* 2013;51(10):949-1229.
- Choi SC, Ahn JH, Jung YS, Min YG. A Case of Valproic Acid Overdose Treated with Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration: A Case Report. *Korean J Crit Care Med* 2009;24(2):99-101.
- Park JH, Park JS, Park MY, Joo HS, Yang JO, Lee EY, et al. A life-threatening case of acute valproic acid overdose treated successfully with serial hemoperfusion and hemodialysis. *Korean J Med* 2004;67(4):404-8.
- Katiyar A, Aaron C. Case files of the Children's Hospital of Michigan Regional Poison Control Center: the use of carnitine for the management of acute valproic acid toxicity. *J Med Toxicol* 2007;3(3):129-38.
- Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol* 2009;47(2):101-11.
- Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology* 2001;56(10):1405-9.
- Thanacoody RH. Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning. *Clin Toxicol* 2009;47(7):609-16.
- Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann Pharmacother* 2010;44(7-8):1287-93.
- Licari E, Calzavacca P, Warrillow SJ, Bellomo R. Life-threatening sodium valproate overdose: a comparison of two approaches to treatment. *Crit Care Med* 2009;37(12):3161-4.
- Prohaska ES, Muzyk AJ, Rivelli SK. Levocarnitine-induced hypophosphatemia in a hemodialysis patient with acute valproic acid toxicity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012; 24(1):E18-9.
- van den Broek MP, Sikma MA, Ververs TF, Meulenbelt J. Severe valproic acid intoxication: case study on the unbound fraction and the applicability of extracorporeal elimination. *Eur J Emerg Med* 2009;16(6):330-2.
- LoVecchio F, Shriki J, Samaddar R. L-carnitine was safely administered in the setting of valproate toxicity. *Am J Emerg Med* 2005;23(3):321-2.
- Auinger K, Müller V, Rudiger A, Maggiorini M. Valproic acid intoxication imitating brain death. *Am J Emerg Med* 2009;27(9):1177.e5-6.
- Ko JA, Seo IK, Park HJ, Lee TK, Park SA, Cho YS. Valproic Acid-Induced Hyperammonemic Encephalopathy Initially Misdiagnosed as Nonconvulsive Status Epilepticus. *J Korean Soc Emerg Med* 2011;22(4):382-6.

15. Spiller HA, Krenzelok EP, Klein-Schwartz W, Winter ML, Weber JA, Sollee DR, et al. Multicenter case series of valproic acid ingestion: serum concentrations and toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(7):755-60.
16. Field J, Daly FS. Continuous veno-venous haemodiafiltration in sodium valproate overdose complicated by cerebral oedema: a case report. *Crit Care Resusc* 2002;4(3):173-6.
17. Murakami K, Sugimoto T, Woo M, Nishida N, Muro H. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1996;37(7):687-9.
18. Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996;20(1):55-8.
19. Chan YC, Tse ML, Lau FL. Two cases of valproic acid poisoning treated with L-carnitine. *Hum Exp Toxicol* 2007;26(12):967-9.
20. Sikma MA, Mier JC, Meulenbelt J. Massive valproic acid overdose, a misleading case. *Am J Emerg Med* 2008;26(1):110.e3-6.
21. Patel N, Donkor K. Acute valproic acid toxicity. *Proceedings of UCLA Healthcare*. 2011(15):1.
22. Papaseit E, Farré M, López MJ, Clemente C, Campodarve I. A case of acute valproic acid poisoning treated successfully with L-carnitine. *Eur J Emerg Med* 2012;19(1):57-8.
23. Takematsu M, Nelson LS, Hoffman RS, Chu J. Diabetes insipidus associated with valproic acid overdose: A rare case of valproic acid toxicity. *Clin Toxicol* 2014;52(4):331-2.
24. Kay TD, Playford HR, Johnson DW. Hemodialysis versus continuous venovenous hemodiafiltration in the management of severe valproate overdose. *Clin Nephrol* 2003;59:56-8.
25. Brubacher JR, Dahghani P, McKnight D. Delayed toxicity following ingestion of enteric-coated divalproex sodium (Epival). *J Emerg Med* 1999;17:463-7.
26. Dharnidharka VR, Fennell RS 3rd, Richard GA. Extracorporeal removal of toxic valproic acid levels in children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:312-5.
27. Hicks LK, McFarlane PA. Valproic acid overdose and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1483-6.
28. Johnson LZ, Martinez I, Fernandez MC, Davis CP, Kasinath BS. Successful treatment of valproic acid overdose with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999;33:786-9.
29. Kane SL, Constantiner M, Staubus AE, Meinecke CD, Sedor JR. Highflux hemodialysis without hemoperfusion is effective in acute valproic acid overdose. *Ann Pharmacother* 2000;34:1146-51.
30. Kielstein JT, Woywodt A, Schumann G, Haller H, Fliser D. Efficiency of high-flux hemodialysis in the treatment of valproic acid intoxication. *Clin Toxicol* 2003;41:873-6.
31. Kroll P, Nand C. Hemodialysis in the treatment of valproic acid overdose. *J Clin Psychiatry* 2002;63:78-9.
32. Mestrovic J, Filipovic T, Polic B, Stricevic L, Omazic A, Kuzmanic-Samija R, et al. Life-threatening valproate overdose successfully treated with haemodialysis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2008;59:295-8.
33. Matsumoto J, Ogawa H, Maeyama R, Okudaira K, Shinka T, Kuhara T, et al. Successful treatment by direct hemoperfusion of coma possibly resulting from mitochondrial dysfunction in acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1997;38(8):950-3.
34. Van der Merwe AC, Albracht CF, Brink MS, Coetzee AR. Sodium valproate poisoning. A case report. *S Afr Med J*. 1985;67:735-6.
35. Minari M, Maggiore U, Tagliavini D, Rotelli C, Cabassi A, David S, et al. Severe acute valproic acid intoxication successfully treated with hemodiafiltration without hemoperfusion. *Ann Emerg Med* 2002;39(2):204-5.
36. Franssen EJ, van Essen GG, Portman AT, de Jong J, Go G, Stegeman CA, et al. Valproic acid toxicokinetics: serial hemodialysis and hemoperfusion. *Ther Drug Monit* 1999; 21:289-92.
37. Roodhooft AM, Van Dam K, Haentjens D, Verpooten GA, Van Acker KJ. Acute sodium valproate intoxication: occurrence of renal failure and treatment with hemoperfusion-haemodialysis. *Eur J Pediatr* 1990;149:363-4.
38. Eyer F, Felgenhauer N, Gempel K, Steimer W, Gerbitz KD, Zilker T. Acute valproate poisoning. Pharmacokinetics, alteration in fatty acid metabolism and changes during therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:376-80.
39. Mortensen PB, Hansen HE, Pedersen B, Hartmann-Andersen F, Husted SE. Acute valproate intoxication: biochemical investigations and hemodialysis treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983;21:64-8.
40. Graudins A, Aaron CK. Delayed peak serum valproic acid in massive divalproex overdose - treatment with charcoal hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:335-41.
41. Fernandez MC, Walter FG, Kloster JC, Do SM, Brady LA, Villarin A, et al. Hemodialysis and hemoperfusion for treatment of valproic acid and gabapentin poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1996;38:438-43.
42. Ray S, Skellett S. Valproate toxicity in a child: two novel observations. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51(1):60.