

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Государственное бюджетное учреждение Свердловской области
«Свердловский областной онкологический диспансер»
Муниципальное автономное учреждение
«Детская городская клиническая больница № 9»
Муниципальное бюджетное учреждение
«Станция скорой медицинской помощи имени В.Ф. Капиноса»

**ПРИМЕНЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ
ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ
У БОЛЬНЫХ С СЕРИЙНЫМИ
ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ
И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ
НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ
И В СТАЦИОНАРЕ**

Методические рекомендации

Екатеринбург
2016

УДК 616.853:615.03
ББК 56.127.7,4:52.81
П764

*Печатается по решению Ученого совета
лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
(протокол № 9 от 03.06.2016 г.)*

*Ответственный редактор
д-р мед. наук А.С. Шершевер*

*Рецензент
д-р мед наук С.Г. Бурд*

П764 Применения инъекционной формы вальпроовой кислоты у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе и в стационаре [Текст] : метод. рекомендации / А. С. Шершевер, А. В. Бушуев, А. В. Сулимов, Г. В. Черкасов. — Издательство УГМУ, 2015. — 40 с. — ISBN 978-5-89895-785-8.

Неотложная терапия приступов является важным практическим вопросом, в частности, при лечении эпилептического статуса. Антиэпилептические препараты для терапии этого состояния должны быть удобны в применении, быстро проявлять действие, иметь длительный антиэпилептический эффект и вызывать минимальное количество побочных явлений со стороны кардиореспираторной и других систем. Вальпроат для внутривенного применения показал многообещающие результаты по безопасности и эффективности. Инъекционная форма вальпроовой кислоты (конвулекс) отличается высокой эффективностью и может считаться препаратом первого ряда для купирования ЭС и серийных приступов, обусловленных как эпилепсией, так и другими заболеваниями головного мозга.

Методические рекомендации предназначены для врачей всех специальностей.

Коллектив авторов:

Шершевер А.С. — д.м.н., врач-нейрохирург, невролог, профессор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России;

Бушуев А.В. — зам. главного врача скорой медицинской помощи по оргметод-работе и экспертной лечебной работе, МБУ «ССМП»; ассистент кафедры скорой медицинской помощи, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России;

Сулимов А.В. — к.м.н., врач-невролог, главный детский невролог г. Екатеринбург;

Черкасов Г.В. - к.м.н., врач-анестезиолог, нейрореаниматолог, заведующий нейрореанимацией, ГБУЗ СО СООД.

© Шершевер А.С., 2016

© Бушуев А.В., 2016

© Сулимов А.В., 2016

© Черкасов Г.В., 2016

© УГМУ, 2016

ISBN 978-5-89895-785-8

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ	4
СУДОРОЖНЫЙ ПРИПАДОК ПРИ ЭПИЛЕПСИИ	5
Признаки эпилептического припадка	5
Шесть фаз эпилептического судорожного припадка	
ПОМОЩЬ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СУДОРОЖНОМ ПРИПАДКЕ	5
Личная безопасность	5
ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС	6
МЕСТО В/В ФОРМЫ КОНВУЛЕКСА В ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА И СЕРИЙНЫХ ПРИПАДКОВ	14
Вальпроева кислота в лечении эпилепсии	14

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Эпилепсия в течение, пожалуй, всей истории человечества, является медицинской и социальной проблемой, и это заболевание не обошло ни одну страну мира. По данным Международной противосудорожной лиги (МПЭЛ), в Западной и Центральной Европе эпилепсией страдают 6 млн. человек. Число больных в Германии составляет около 2,9% населения, в Великобритании, по разным данным, — от 0,3 до 6,49%, в Швеции — до 5%. В России эпилепсией страдает около полумиллиона человек, и это количество постоянно увеличивается в связи с различного рода факторами риска: травматизмом, акушерско-родовой патологией, алкоголизмом и т.д. По некоторым данным, в том числе последнего десятилетия, около 2/3 больных эпилепсией не получают адекватного лечения, и это несмотря на бурное развитие рынка противосудорожных фармацевтических препаратов.

Смертность при эпилепсии больше, чем в общей популяции, по многим причинам, в том числе из-за «внезапной смерти при эпилепсии», несчастных случаев, самоубийств, сосудистых заболеваний, пневмоний и факторов, непосредственно связанных с основными причинами развития пароксизмов (например, опухоли головного мозга, нейродегенеративные болезни и др.). В популяции больных эпилепсией смертность выше при МРЭ. У детей, страдающих эпилепсией, стандартизированный коэффициент смертности (SMR) составляет 5.3-9.0. Кумулятивная смертность (составляет) отмечена у 37% при симптоматической эпилепсии и у 12% — при идиопатической/криптогенной эпилепсии. Единственным многомерным (многофакторным) предиктором выживаемости была 5-летняя предельная ремиссия судорог.

Эпилептическая реакция — это генерализованные припадки в ответ на экзогенное воздействие. В их появлении большое значение имеют наследственная или конституционно обусловленная повышенная судорожная готовность мозга, которая реализуется в результате воздействия различных факторов: инфекций, травм, интоксикации, утомления, других заболеваний и патологических состояний. Типичными примерами эпилептической реакции в детском возрасте являются фебрильные судороги и аффективно-респираторные припадки. Устранение провоцирующего фактора, как правило, купирует эпилептическую реакцию.

СУДОРОЖНЫЙ ПРИПАДОК ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Признаки эпилептического припадка

Шесть фаз эпилептического судорожного припадка

- Аура (предвестники) — ощущение тепла или холода, видение, сияние, появление в поле зрения точек, фигур, слуховые галлюцинации, усиление аппетита или жажда, перемена настроения.
- Фаза тонических судорог (сокращение всех мышц) — несколько минут. Больной теряет сознание и падает. При этом он может издать громкий крик, обусловленный спазмом голосовой щели и судорожным сокращением мышц груди.
- Гипертоническая фаза (максимальное сокращение всех мышц).
- Фаза клонических судорог (хаотичные движения мышц).
- Фаза ослабления клонических судорог — бессознательное состояние. Акт дефекации, мочеиспускания.
- Постепенное восстановление сознания — ретроградная амнезия (больной не помнит, что случилось), сознание больного проясняется или наступает глубокий сон.

Эпилептический приступ — это короткое, обычно явно не спровоцированное стереотипное нарушение поведения, эмоций, моторных сенсорных функций, которые даже по клиническим проявлениям можно связать с нейрональным разрядом в коре головного мозга.

ПОМОЩЬ ПРИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ СУДОРОЖНОМ ПРИПАДКЕ

Личная безопасность

Проверить проходимость дыхательных путей. Оберегать конечности и голову от ушибов. Положить под голову мягкие предметы. Расстегните пуговицы на одежде больного, пояс. Не держите грубо конечности больного, так как это может привести к их травме. Если зубы больного плотно стиснуты, значит, дыхательные пути

проходимы. Не засовывайте палец в рот больного, так как он может его откусить. После припадка не будите больного. После эпилептического припадка больному необходимо посетить невропатолога, который определит курс лечения.

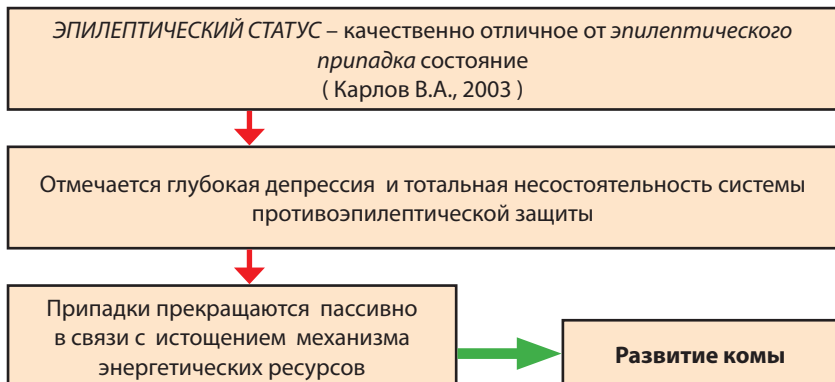
ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС

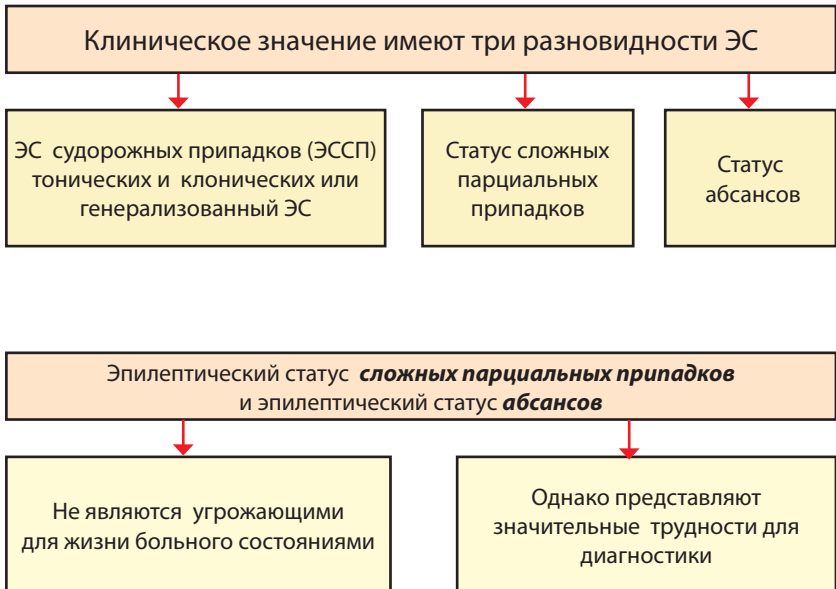
ЭС — это патологическое состояние, характеризующееся ЭП длительностью более 5 минут либо повторяющимися припадками, в промежутке между которыми функция ЦНС полностью не восстанавливается.

В практической работе чаще отмечаются ЭС генерализованных судорожных припадков, статусом парциальных припадков, статусом абсансов. Ранее ЭС генерализованных судорожных припадков ставился при его длительности 30 минут и более, а впоследствии было показано, что прогноз ЭС достоверно улучшится, если купировать до 30 минут.

Общая смертность от ЭС ГП находится в пределах 10—20 % и достигает 80% при симптоматическом статусе на фоне острого либо хронического церебрального процесса — инсульта, инфекционных заболеваний ЦНС и тяжелых метаболических нарушений.

Судорожный синдром при ЭС является тем ведущим патогенным фактором, который определяет развитие жизнеугрожающих расстройств в организме больного, поэтому он должен быть устранен в максимально короткие сроки.







Клиника ЭССП (генерализованного эпилептического статуса)

1. Развернутая
тоническая
стадия

Выраженное тоническое напряжение (спазм) мышц лица, туловища и конечностей. Отклонение глазных яблок вверх. Максимальное расширение зрачков. Длительность тонической фазы от 15–30 сек до 1 мин

2. Клоническая
стадия

Клонические судороги максимальны в лице и руках. Ритмичные сгибания и разгибания головы. Форма клонических судорог конечностей переменчива. Клонические судороги происходят синхронно и ритмически с замедлением их ритма во время припадка от 5-6 до 1-2 /мин
Длительность клонической фазы 10-40 сек

**Синдромы проявления ЭССП
(генерализованного ЭС)
(Карлов В.А., 2003)**

1. Синдром нарушенного сознания (оглушение–возбуждение–сопор–кома)

2. Судорожный синдром

3. Синдром нарушения дыхания циклического типа (апноэ, затем гиперпноэ)

4. Кардиоваскулярный синдром (тахикардия, аритмия, артериальная гипертензия и гипотензия)

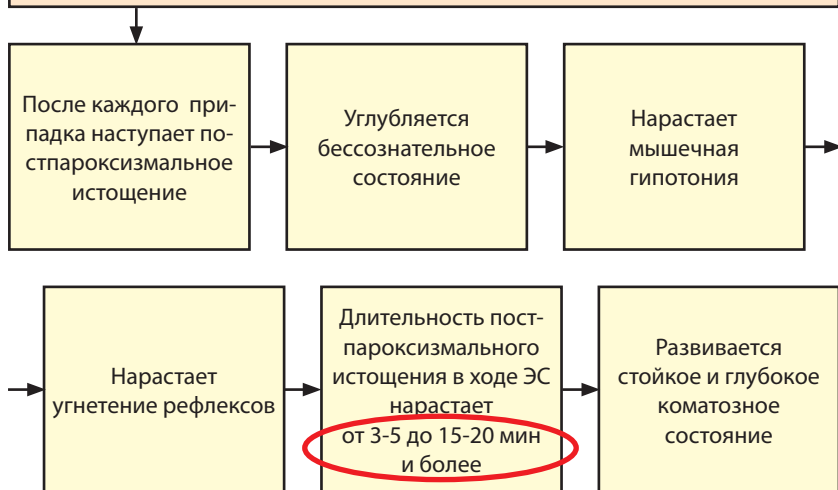
5. Со стороны мышц - рабдомиолиз

6. Со стороны почек – острая миоглобиновая нефропатия, ишемическая почка

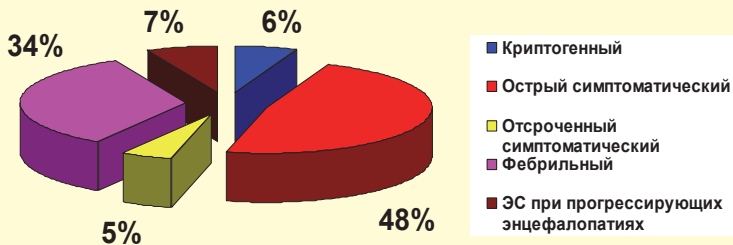
7. Синдром нарушений гемостаза – ДВС синдром

8. Деадаптивный синдром со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы адаптации

При ЭССП (генерализованном эпилептическом статусе)

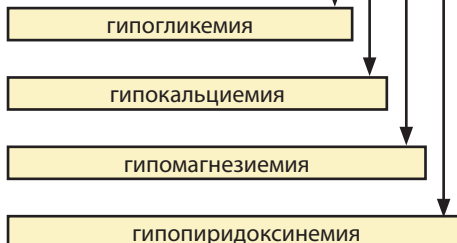


Этиология эпилептического статуса у детей первого года жизни (S.Sinnar, 1997)



Факторы возникновения эпилептического статуса у новорожденных

(Карлов В.А., 2003)



В случае непрекращающихся судорог и отсутствия данных об уровне соответствующих показателей в крови, последовательно с 5-мин интервалами вводят

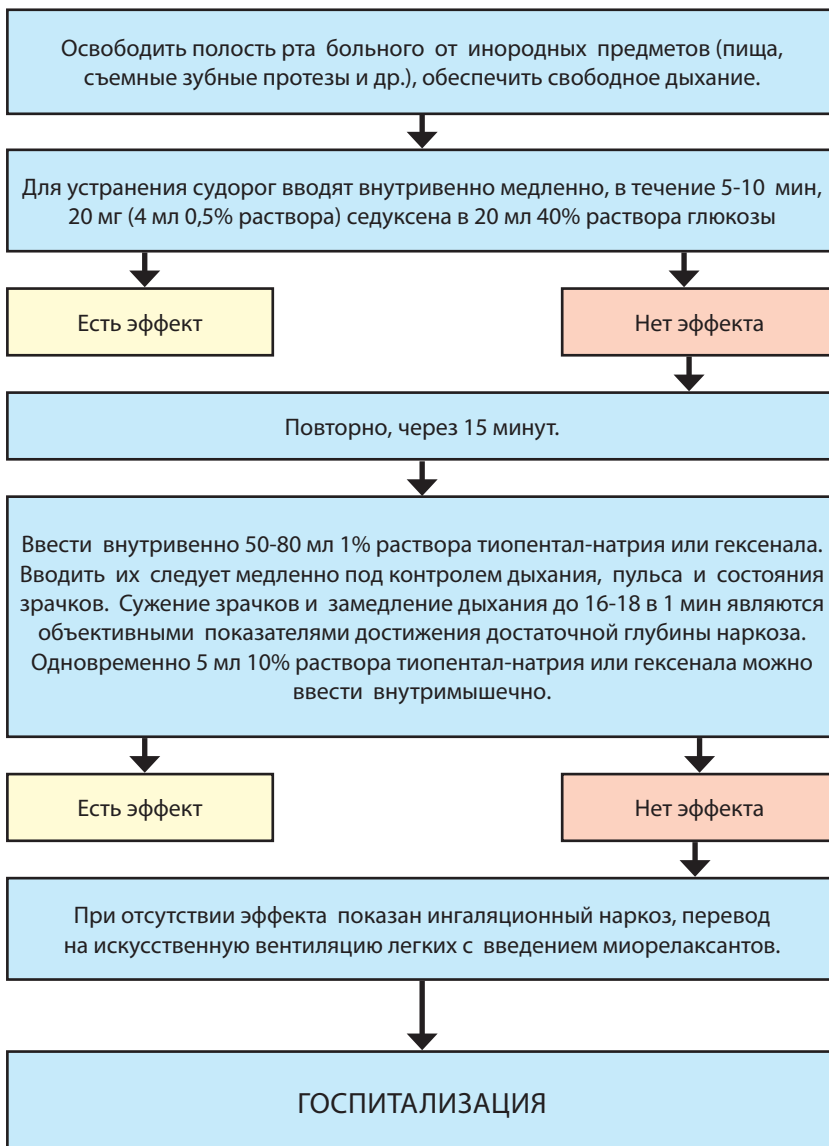
- 5-10 мл 20-30% р-ра глюкозы,
- 2-6 мл 2,5-5% р-ра глюконата кальция,
- 2-6 мл 2-4% р-ра сульфата магния,
- 10 мл 5% р-ра пиридоксина

СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ

при ЭС является тем ведущим патогенным фактором, который определяет развитие жизнеугрожающих расстройств в организме больного, поэтому он должен быть устранен в максимально короткие сроки

В нашей стране при ЭС в 70-х годах прошлого столетия внедрено применение диазепама (Боголепов Н.К., Бурд Г.С., Федин А.И. Лечение седуксеном эпилептического статуса // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1971, № 3, стр. 3—11). В то время применение препаратов диазепама на догоспитальном этапе при изолированных эпилептических приступах резко сократило число случаев ЭС в стационарах.

КЛАССИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ



МЕСТО В/В ФОРМЫ КОНВУЛЕКСА В ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА И СЕРИЙНЫХ ПРИПАДКОВ

Вальпроева кислота в лечении эпилепсии

Общие представления о применении вальпроатов в странах Евразии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Доля вальпроевой кислоты от всех противосудорожных препаратов в развитых странах (по публикациям и экспертным оценкам)

<i>Страна</i>	<i>Источник</i>	<i>Вальпроаты</i>
Япония	Seino M., 1997 [38]	57%
Греция	Covanis A., 2001 [5]	55%
Франция	Genton P., 2001 [5]	30%
Италия	Perucca E., 2001 [35]	30%
Англия	Chadwick D., 1997 [25]	28%
Португалия	Baker G., 2001 [20]	20%
Германия	Schmidt D., 1997 [39]	16%
Польша	Jastrzebki Z., 2001 [15]	35%
Суммарно	Зенков Л.Р., 2002 [5]	35%

Из таблицы 1 видно, что доля пациентов, принимающих вальпроаты, колеблется от 16% в Германии до 57% в Японии, а для всех перечисленных стран в совокупности составляет 35%. При учете того, что в тех же странах суммарно около 28% пациентов получают карбамазепин и т.д. Успех применения вальпроевой кислоты и ее солей в лечении эпилепсии определяется объективными факторами высокой эффективности (80-90% успеха в монотерапии), широтой терапевтического спектра (эффективна при всех формах эпилепсии), хорошей переносимостью, низким риском аллергических реакций, возможностью быстрого наращивания дозы, отсутствием индукции энзимов печени.

Схема терапии ЭС и доза в/в вальпроата, применяемые профессором Trinka E. - одним из ведущих европейских специалистов в области терапии ЭС (Неврологическая клиника, Инсбрук, Австрия)

На 1-й стадии
«раннего» ЭС
(5-10 мин)

В/в - или лоразепам,
или диазепам + фенитоин, или клоназепам

На 2-й стадии
«развернутого» ЭС
(10-30 мин)

В/в - вальпроат в дозе 20-30 мг/кг
со скоростью инфузии 10 мг/кг/мин или
фенитоин

На 3-й стадии
«резистентного» ЭС

В/в - пропофол или тиопентал

Почему Лоразепам применяют как препарат первой линии в терапии ЭС ?

Сильные стороны

- эффективен при всех формах ЭС (как вследствие эпилепсии, так и при симптоматическом) в 75 – 80%
- обладает быстрым началом действия в течение 2 - 3 мин
- обладает значительно более медленным метаболизмом в отличие от диазепама
- длительность действия составляет 12 - 24 часа
- период полувыведения $T_{1/2}$ - 8-24 часа

Слабые стороны

- применять при симптоматическом ЭС вследствие церебро-вазкулярных заболеваний не рекомендуется, а таких больных – 80%
- угнетает сознание
- угнетает дыхание
- ухудшает гемодинамику
- при быстром в/в введении повышен риск остановки дыхания и гипотонии особенно у детей и пожилых
- если припадки не купированы, то повторное введение противопоказано из-за острого нарастания толерантности

Почему для выведения больного из состояния ЭС применяют в/в Фенитоин (ФНТ) и в/в Фенобарбитал (ФБ)?

Сильные стороны

- И ФНТ и ФБ эффективны при лечении всех форм ЭС
- Имеют патогенетическую направленность действия на эпилептиформную активность в мозге
- ФНТ проникает в мозг в течение 1 мин – это быстрее, чем лоразепам, но на 30 сек медленнее вальпроата
- ФБ проникает в мозг за 20 мин
- Противосудорожный эффект ФНТ длится 24 часа, ФБ – 24-48 час

Слабые стороны

- ФНТ и ФБ оказывают седативный эффект
- Нарушают функцию дыхания
- Нарушают сердечный ритм
- Требуют очень медленного введения
- Необходимо вводить в отдельной капельнице
- Возможные нежелательные явления в месте инъекций (синдром «пурпурных пальцев»)

**Принципы терапии ЭС,
разработанные рабочей группой Международного
симпозиума в Лондоне в 1997 г., на территории РФ строго
выполнить невозможно поскольку:**

- Лоразепам (в/в) – бензодиазепин пролонгированного действия в РФ отсутствует
- Внутривенные формы фенобарбитала и фенитоина в РФ не зарегистрированы
- Диазепам наиболее эффективен в дуотерапии с в/в Фенитоином, которого в РФ нет

**«Внутривенная форма Конвулекса как эффективное
средство при учащении эпилептических приступов
и предстатусных состояниях у младенцев и детей»**

Евтушенко С.К. с соавт., Донецкий Национальный Медицинский Университет,
ГДКБ №3 Донецк, ГДКБ №3 Мариуполь, Украина 2009

- 22 ребенка с учащением приступов и в предстатусном состоянии
- 19 детей были с эпилепсией (симптоматической фокальной, абсансной, идиопатической генерализованной, симптоматической генерализованной формами), еще 3 младенца - с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС
- При учащении приступов Конвулекс вводился в/в медленно без разведения в начальной дозе 10 мг/кг массы тела 2 р/сут в течение 3 дней (при необходимости дозу увеличивали до 20 мг/кг 2р/сут)
- В предстатусном состоянии ударная доза составила 25 мг/кг со скоростью инфузии 2,8-3 мг/кг/мин
- При симптоматических формах требовалось в/в болюсное введение Конвулекса в большей дозе 30 мг/кг массы тела
- После первого в/в введения Конвулекса у 3 детей отмечалось полное прекращение судорожных приступов, у 11 – урежение с полным прекращением после 3 суток, у 8 – частота приступов снизилась на 50%
- Аллергических реакций и побочных действий не отмечалось ни в одном случае



ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

ПРИКАЗ

30.03.2011 г.

№ 266

Об утверждении алгоритмов оказания скорой и неотложной медицинской помощи больным и пострадавшим бригадами Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова

В соответствии с реализацией приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения, в целях повышения качества оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе и обеспечения преемственности в работе лечебно-профилактических учреждений

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить Алгоритмы оказания скорой и неотложной медицинской помощи больным и пострадавшим бригадами ССйНМП им. А.С. Пучкова (Приложение).

2. **Фетисову В.В.** – главному врачу ССйНМП им. А.С. Пучкова:

2.1. Вести в действие утвержденные Алгоритмы с 01.04.2011 года.

2.2. Обеспечить наличие экземпляра Алгоритмов на каждой бригаде. Срок – постоянно.

2.3. Организовать оказание медицинской помощи на догоспитальном этапе в строгом соответствии с утвержденными Алгоритмами.

3. Считать утратившим силу приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 18.12.2006 г. № 462 «Об утверждении стандартов оказания скорой и неотложной медицинской помощи больным и пострадавшим бригадами Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова».

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на первого заместителя руководителя Департамента здравоохранения **Н.Ф. Плавунова**.

Руководитель Департамента
здравоохранения

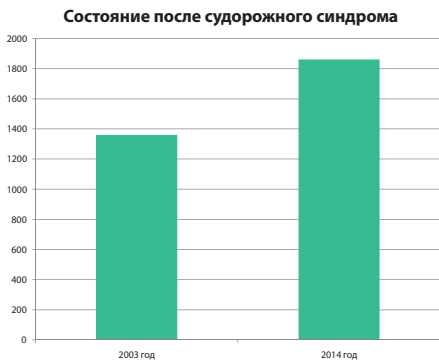
Л.М. Печатников

<p>Эпилепсия</p> <p>- при судорогах</p> <p>- при серии судорожных припадков</p> <p>- при травмах</p>	<p>Противосудорожная терапия вне припадков на догоспитальном этапе не проводится</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вальпроевая кислота (Конвулекс 5-10 мл) или Диазепам (Реланиум 2 мл) в/венно - Магния сульфат 25% - 10 мл в/венно <p>Противопоказано помещать между зубами какой-либо предмет, фиксировать конечности</p> <ul style="list-style-type: none"> - Вальпроевая кислота (Конвулекс 5-10 мл) <u>или</u> Диазепам (Реланиум 2 мл) в/венно каждые 10 минут <p>Максимальная суммарная доза: Реланиум до 8 мл, Конвулекс 20 мг/кг См. раздел «Травматология» стр. 106</p>
<p>Эпилептический статус</p>	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Санация верхних дыхательных путей ♦ Катетеризация вены <ul style="list-style-type: none"> - Вальпроевая кислота (Конвулекс 15-20 мл) или Диазепам (Реланиум 2-4 мл) в/венно каждые 10 минут

<p>А) Субарахноидальное кровоизлияние нетравматического происхождения</p> <p>Б) Внутримозговое кровоизлияние (геморрагический инсульт)</p> <p>- при САД > 170 мм рт. ст.</p> <p>- при головной боли</p> <p>- при судорогах</p> <p>- при психомоторном возбуждении</p> <p>- при рвоте</p> <p>- при судорогах</p> <p>- при рвоте</p> <p>- при гипогликемии < 2,8 ммоль/л</p> <p>- при гипергликемии > 10 ммоль/л</p> <p>- при температуре тела > 37,5°</p> <p>- при отёке головного мозга</p> <p>- при коме</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◆ ЭКГ (ЭКП) ◆ Эхо-ЭС (для неврологических бр.) ◆ Глюкометрия ◆ Термометрия ◆ Катетеризация вены <ul style="list-style-type: none"> - Натрия хлорид 0,9% - 250 мл в/венно капельно ◆ Ингаляция кислорода ◆ Пульсоксиметрия <p>Снижать САД не ниже 170 мм рт. ст.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Эналаприлат (Энап 1,25 мг) или Альбетор 10-50 мг в/венно - Кеторолак (Кеторол ' мл) в/мышечно или Кетогрофен (Кетонал 2 мл) в/венно - Вальпроевая кислота (Конвулекс 5 мл) или Диазепам (Реланиум 2 мл) в/венно] - Диазепам (Реланиум 2 мл) в/венно - Метоклопрамид (Церукал 2 мл) в/венно - Вальпроевая кислота (Конвулекс 5 мл) или Диазепам (Реланиум 2 мл) в/венно - Метоклопрамид (Церукал 2 мл) в/венно - Декстроза (Глюкоза 40% - 20 мл) в/венно <ul style="list-style-type: none"> ◆ Катетеризация вены <ul style="list-style-type: none"> - Нагртая хлорид 0,9% 500 мл в/венно капелью - Метамизол натрий (Анальгин 50%- 2 мл) в/мышечно или в/венно ◆ Придать положение с приподнятым на 30° изголовьем ◆ Катетеризация вены <ul style="list-style-type: none"> - Маннитол (Маннит 15% - 400 мл) в/венно капельно 30 кап. в мин. - Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-иролин (Семаке 1% - 3 мл) по 3 капли интраназально в каждую ноздрю
---	--

	<p><u>Перед интубацией:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Атропина сульфат 0,1% – 0,5–1 мл. в/венно • Санация верхних дыхательных путей • Интубация трахеи <u>или</u> применение ларингеальной трубки • ИВЛ/ВВЛ
<p>Острая гипертоническая энцефалопатия</p> <p>- при судорогах</p> <p>- при рвоте</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ЭКГ (ЭКН) • Эхо-ЭС (для неврологических бр.) • Глюкометрия • Термометрия • Ингаляция кислорода • Пульсоксиметрия <ul style="list-style-type: none"> – Магния сульфат 25% – 10-20 мл в/венно – Эналаприлат (Энап 1,25 мг) или Альбетор 20-50 мг) в/венно – Вальпроевая кислота (Конплекс 5 мл) <u>или</u> Диазепам (Реланиум 2-4 мл) в/венно – Метоклопрамид (Церукал 2 мл) в/венно

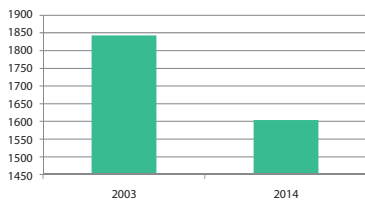
Тактика врача скорой помощи Екатеринбург:



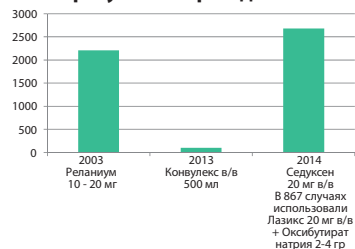
Рекомендации + свои противосудорожные препараты

Тактика врача скорой помощи Екатеринбург

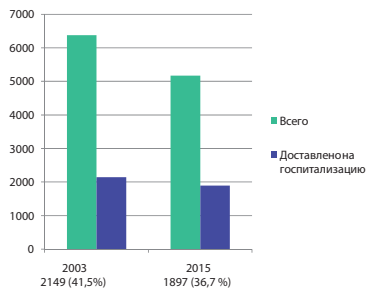
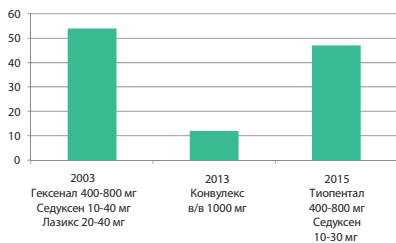
Проведение медикаментозной терапии Магния сульфат 25% -10,0 в/м



Судорожный синдром в присутствии бригады СМП



Эпистатус



Цель исследования

Оценка эффективности применения вальпроевой кислоты (конвулекс) у пациентов в терапии эпилептического статуса и серийных припадков на догоспитальном этапе.

Методы исследования

Открытое исследование эффективности конвулекса при внутривенном введении 500 — 1000-1500 мг в/в.

Критерии включения:

- эпилептический статус;
- серийные эпилептические припадки:
 - генерализованные – миоклонические, тонические, тонико-клонические, атонические, смешанные;
 - парциальные — вторично генерализованные припадки;

Критерии исключения:

- повышенная чувствительность к вальпроевой кислоте;
- выраженные нарушения функции печени, почек, поджелудочной железы;
- порфирия;
- геморрагический диатез;
- беременность;

Результаты обследованных больных на догоспитальном этапе в период 2013-2015 гг. представлены в таблице 2.

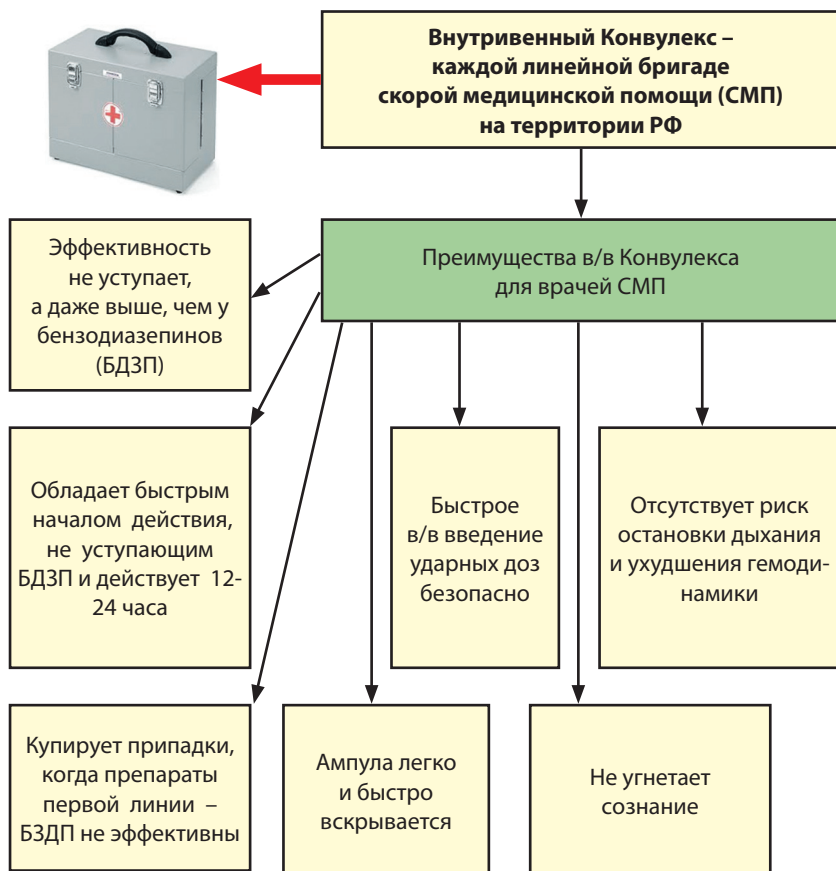
Таблица 2

Результат исследования эффективности конвулекса

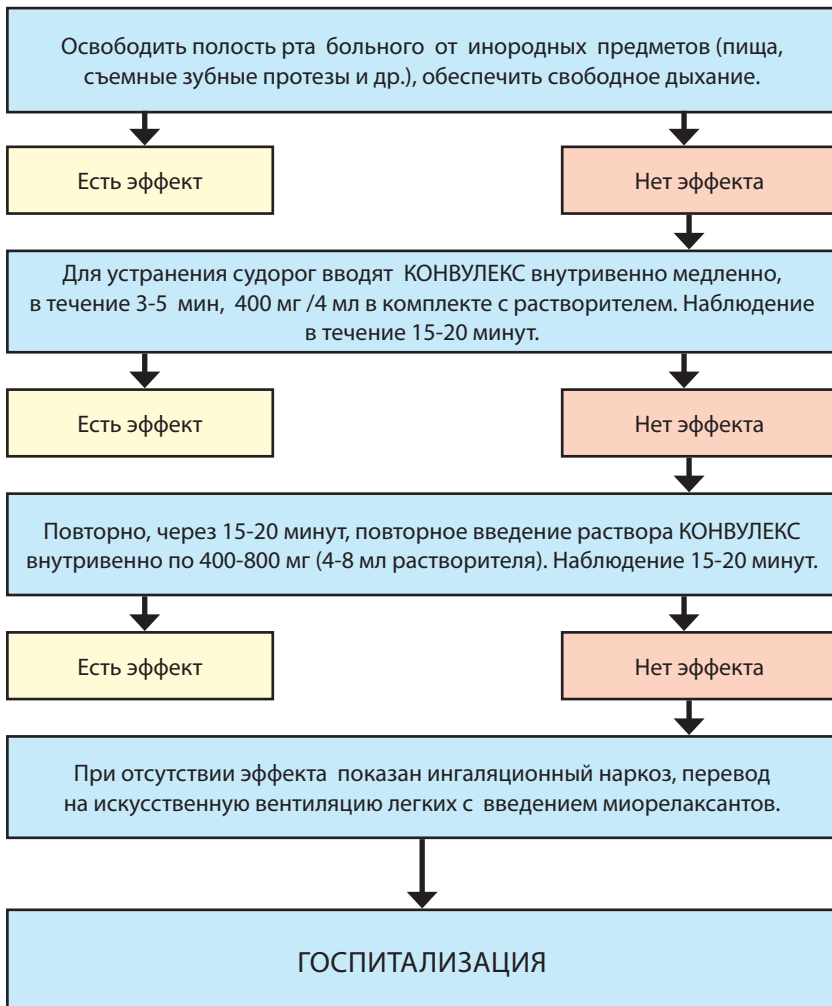
Исследуемые параметры	Исследуемые показатели			Припадки прекратились	Припадки стали реже	Эффект не наступил
				Госпитализация	Госпитализация	Госпитализация
мужчины/ женщины	29/18					
Средний возраст (годы)	34,3+27,4					
Средний вес	38,5+37,8					
Характеристики припадков		абс	%			
Припадки прекр Форма проявления	Судорожный припадок	7	14,8	3	2	2
				-	-	2
	Серия припадков	5	10,6	3	1	1
						2
Эпистатус	9	19,1	-	6	3	
			-	-	9	
Типы припадков	Генерализованный	11	23,4	7	2	2
				-	-	5
	Парциальный	3	6,3	3	-	-
Характер припадка	Тонико-клонический	7	14,8	5	1	1
				-	-	2
	Клонический	4	8,5	-	4	-
				-	-	-
	Тонический	1	2,1	1	-	-
Продолжительность припадка от начала лечения	10-140 мин	N-47	100%	22 (46.8%)	16 (34.1%)	9 (19.1%)
					8 (17.2%)	12 (25.5%)

Как видно из таблицы 2, припадки прекратились у 46,8%, которым бригада СМП проводила лечение конвулексом. Припадки стали реже в 34,1% случаев. Госпитализировано в неврологические отделения и реанимацию 42.7%.

Из этого можно сделать вывод:



Алгоритм лечения эпилептического статуса на догоспитальном этапе с использованием КОНВУЛЕКС внутривенного введения



Приводим собственное наблюдение

Количество больных с ЭС пролеченных в нейрореанимации СООД с различными заболеваниями ЦНС с использованием Конвулекса для внутривенного введения в период 2014-2016 гг. (табл. 3.)

Таблица 3

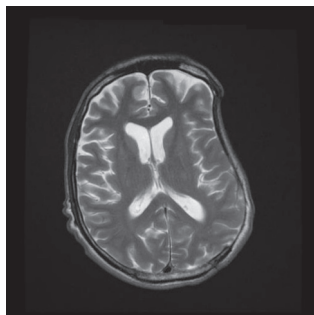
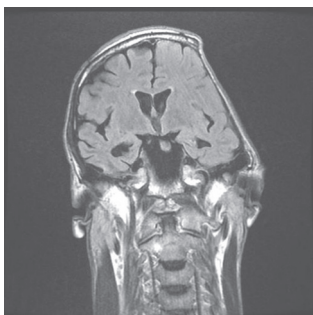
Количество больных с заболеваниями ЦНС, пролеченных в нейрореанимации с использованием Конвулекса для внутривенного введения СООД

<i>Нейрореанимация СООД</i>	<i>2014 г</i>	<i>2015 г</i>
Опухоли больших полушарий мозга после операции. Эпилептический статус :	324 27 (8.3%)	278 31(11.3%)
Другая патология: эпилепсия (в том числе эпистатус), дефект костей свода черепа, травмы, ревизия раны и др.	24	22
ВСЕГО:	51	53

Пациент Г. 45 лет. Автомобильная травма 26.12.12 г. Переведен в нейрореанимацию СООД 12.01.13 г. в крайне тяжелом состоянии. Больной находился на ИВЛ с использованием релаксантов. При поступлении кома II-III. Фотореакция зрачков на свет сомнительная с выраженной очаговой симптоматикой. Некоординированные защитные движения без локализации болевых раздражений, отдергивания конечностей. Гемодинамически: АД 120\70 (без вазопрессоров). Пульс 110 в мин. Сатурация 94%. Выраженные нарушения микроциркуляции. Симптоматика указывала на грубое повреждение головного мозга по аксональному типу.

При проведении ЭЭГ было выявлено, что пациент находится в эпилептическом статусе, что потребовало применение внутривенных антиконвульсантов.

Клинически проявлений эпилептических приступов не было, т.к. пациент находился в коматозном состоянии под действие релаксантов.



Дефект костей свода черепа слева. Посттравматические глиозно-атрофические изменения в наружных отделах левой теменно височной области. КТ - обширные зоны разрушения вещества мозга, очаговые размозжения, разрывы арахноидальной оболочки. Послеоперационный дефект черепа в левом полушария головного мозга 9-10-9 см.



ГБУЗ СО СООД

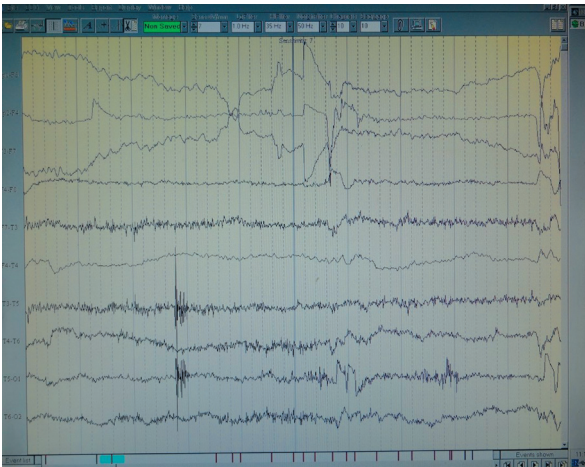
Г.12.01.13 г. Первая запись ЭЭГ после госпитализации СООД .
Выраженная ЭА по всем отведениям, кроме левого фронтотопляр-
ного отведения



Конвулекс
внутривенно

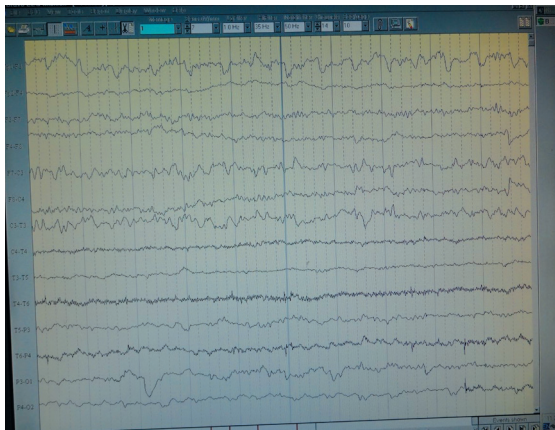
2000 мг струино

Г, ЭЭГ 14.01.13. Вегетативное состояние? Глаза открыты, бес-
покоен, артефакты от движения. Обращает внимание отсутствие
эпиактивности



Конвулекс
в.в. 3500 мг\сут

Г, ЭЭГ 16.01.13. Состояние лёгкого сна. Региональное замедление в левой центральной области, сомнительная дельта-активность по типу сосудистых артефактов в левой фронтополярной области.



28.03.2013 г. Консилиум в составе:

- доктора мед. наук, профессора А.С. Шершевера;
- заведующего ОАР № 2, канд. мед. наук Г.В. Черкасова.

Этапный эпикриз. 77 сутки в ОАР № 2.

Пациент Г. поступил в ОАР № 2 11.01.2013 года из ГБ № 24 с диагнозом ОЧМТ. Тяжелый ушиб головного мозга. Синдром диффузного аксонального повреждения. Очаговые ушибы левой теменной и височной долей. САК. Мелкоочаговые кровоизлияния в ствол головного мозга. Состояние после декомпрессионной краниотомии слева (27.12.2012). Компрессионно-дислокационный синдром.

На момент поступления состояние пациента было тяжелым, тяжесть состояния обусловлена церебральной недостаточностью на фоне травмы ГМ. Уровень сознания Кома II-III, проводилась ИВЛ в режиме CMV, гемодинамика стабильная, АД 140/90 пульс 110-115 в мин. Температура тела 37.1.

В соответствии с характером состояния и травмы был составлен план обследования. Во время проведения динамического ЭЭГ мониторинга было выявлено, что пациент находится в эпилептическом статусе. Клинически проявлений эпилептических приступов не было т.к. пациент находился в коматозном состоянии под действие релаксантов. Для купирования судорожных приступов проводилась противосудорожная терапия (конвлекс внутривенный 3500 мг в сутки) и седация пациента (дормикум, пропофол). Профилактика тромбоэмболических осложнений (клексан), инфузионная терапия, энтеральное и парентеральное питание.

15.01.2013 г. течение болезни осложнилось фибрилляцией желудочков с успешным восстановлением синусового ритма.

Операции:

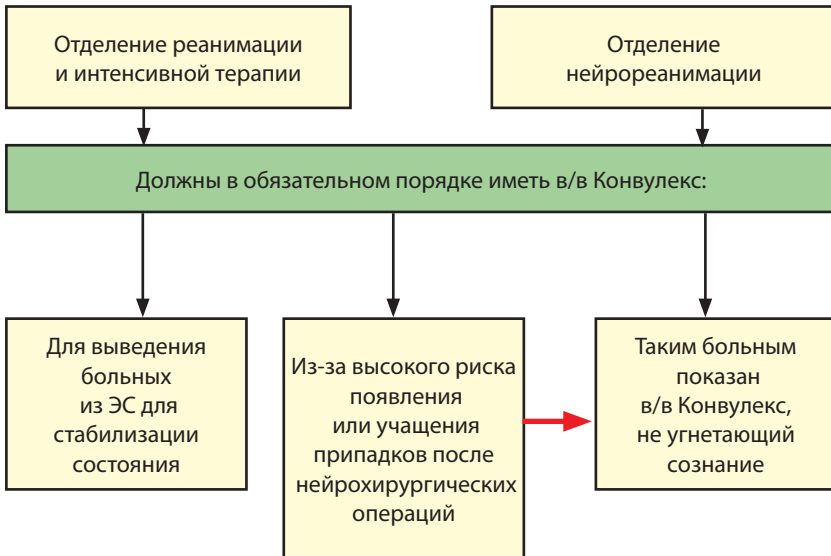
8.02.2013 г. Наложение гастростомы.

13.02.2013 г. Трахеостомия.

4.03.2013 г. 53 сутки в РАО № 2. Отлучен от респиратора, перевод на самостоятельное дыхание через трахеостому.

18.03.2013 г. 67 сутки в РАО № 2. Деканюляция.

26.03.2013 г. 75 сутки в РАО № 2. Удален подключичный катетер, полный перевод пациента на пероральный прием лекарственных препаратов. Консилиум принял решение о целесообразности проведения дальнейшей реабилитации в условиях специализированного стационара.



Считаем, что ЭЭГ не заменима для диагностики бессудорожного ЭС. Большое значение запись ЭЭГ имеет при диагностике ЭС, в рамках которого могут возникать бессудорожные парциальные припадки, а также при ЭС абсансов и электрическом ЭС медленноволнового сна.



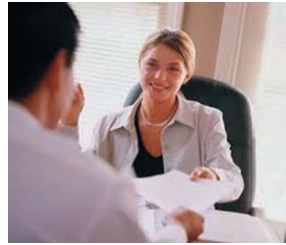
Что мешает врачам более активно применять в/в Конвулекс при серийных припадках и ЭС?

Нет времени вникать в детали, ведь можно привычно ввести диазепам

Недопонимание преимуществ вальпроата

Трудности ЛПУ с приобретением в/в Конвулекса

Уйти от привычки начинать терапию ЭС с диазепам (седуксена-реланиума).
Выработать навык вводить первым препаратом Конвулекс – это требует от врача понимания и определенных усилий



От врача требуются знания, решительность и уверенность в хорошем результате терапии

МП – источник знаний

Конвулекс для внутривенных инъекций в коррекции эпилептических припадков у больных с глиомами полушарий большого мозга после хирургического лечения во время проведения лучевой терапии

Первое радиологическое отделение СООД.

Пациенты после оперативного лечения: удаления глиальных опухолей головного мозга на фоне проведения лучевой терапии

Назначена лучевая терапия.

Частые припадки. Что делать!!

При неотложных судорожных состояниях требуется быстрое достижение соответствующего уровня АЭП, используем вальпроевую кислоту для внутривенного введения -ударные дозы- 1500 мг, осуществляемое с целью достижения терапевтического уровня. Значительных изменений артериального давления или электрокардиограммы не отмечалось.

Послеоперационная лучевая терапия

Режим фракционирования	Абс. кол-во	Частота, %
Классический (1,8-2 Гр 1 раз в день)	139	69,2%
Средний (2,5-4 Гр 1 раз в день)	5	2,5%
Гиперфракционирование (1,25-1,5 Гр 2 раза в день через 6 ч.)	2	1,2%
Ускоренное гиперфракционирование (2 Гр 2 раза в день через 6 ч.)	44	21,9%
Курс лучевой терапии <i>незавершен</i> из-за эпилептических припадков Завершают курс лучевой терапии:	НЕ завершили 2008 г 2014-2015	19,5% Завершили 99,1%

Варианты введения конвулекса

Первая доза вальпроата — от 4 до 16 мг/кг массы тела — для большинства больных (74%). Это 15-16 мг/кг, вводится струйно в течение 5-10 мин.

Затем вводят поддерживающую дозу в виде непрерывной инфузии 0,5-4 мг/кг массы тела в час в течение от 2 ч. до 10 дней.

Диапазон первой дозы вальпроата может быть 16-30 мг/кг массы тела.

Суточная доза 3000-3500 мг вводится медленно в течение 15 мин. или Вальпроат вводится внутривенно капельно 20-30 мг/кг массы тела со скоростью 0,3-0,5 мг/кг/мин.

У детей 30 мг/кг.

Подростки (средний возраст — 7,5 лет) ударная доза вальпроата — 25 мг/кг внутривенно со скоростью 3 мг/кг/мин.

Лечение можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно, а затем перейти на капельное введение или же с внутривенного капельного введения до достижения максимальной суточной дозы:

1) для быстрого повышения концентрации в крови (купирование статуса, серийных судорог) конвулекс вводится внутривенно струйно в течение 5 мин. из расчета 15 мг/кг;

2) внутривенную инфузию конвулекса начать через 30 мин. после струйного введения из расчета 1 мг/кг/ч.

Для этого содержимое ампулы 500 мг разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, в тяжелых случаях большую суточную дозу конвулекса можно вводить 1 или 2 раза в сутки.

Таким образом, внутривенная форма вальпроата — конвулекс — сочетает в себе как высокие критерии эффективности, так и благоприятные профили фармакокинетики и безопасности и имеет широкие зарегистрированные показания к применению — в лечении эпилептического статуса и серийных приступов, когда пероральный прием препарата невозможен. Инъекционная форма вальпроата (конвулекс) является рациональной альтернативой бензодиазепинам при судорожном ЭС и средством выбора для лечения симптоматического статуса при острых поражениях головного мозга и пациентов в коме, при бессудорожных формах ЭС, а также в случаях риска угнетения дыхательной и сердечной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Евтушенко С.К., Голубева И.Н., Прохорова Л.М. и др. Внутривенная форма конвулекса как эффективное средство при учащении эпилептических приступов и предстатусных состояний у младенцев и детей. *Международный неврол журн* 2009; 5: 27: 84—88.
2. Зенков Л.Р. Место вальпроатов в современном лечении эпилепсии. *Неврол журн* 2002; 7: 31—33.
3. Карлов В.А. Эпилептический статус. М: Медицина 1974.
4. Карлов В.А., Петренко С.Е. Значение функционального состояния орбитофронтальной коры и хвостатого ядра в эпилептогенезе. *Нейрофизиологические механизмы эпилепсии*. Тбилиси: Мецниереба 1980; 221—228.
5. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ. *Журн невропатол и психиат* 1987; 6:805—811.
6. Карлов В.А., Андреева О.В. Применение инъекционного депакина при лечении эпилептического статуса. *Рус мед журн* 2001; 20: 889—893.
7. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Префронтальная кора и эпилептогенез. Восточная конференция «Эпилепсия и нейрофизиология», 3-я. Украина, Крым. Гурзуф 2001; 18.
8. Карлов В.А. Судорожный и бессудорожный эпилептический статус. *М* 2007; 81.
9. Карлов В.А. Эпилептический статус. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М: Медицина 2010; 483—511.
10. Холин А.А., Ильина Е.С., Лемешко И.Д. и др. Злокачественные мигрирующие парциальные приступы младенчества. Опыт применения инъекционной формы конвулекса при младенческом эпилептическом статусе (наблюдение из практики). *Журн. Неврол. и психиат.* 2010; 3: 17—24.
11. Холин А.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов. *Журн. неврол и психиат.* 2010; 3: 55—59.
12. Agarwal P., Kumar N., Chandra R. et al. Randomized study of intravenous valproate and phenitoin in status epilepticus. *Seizure* 2007; 16: 6: 527—532.
13. Blaeser-Kiel G. Management of status epilepticus — Valproate injection solution widens the emergency armamentarium. *Neuronews*. The

Neurology-Portal 2008; 7: 1—6 (www.neuronews.de/media/doc/valproate_SE_eng_2008.pdf)

14. Bourgeois B.F.D. Valproic acid: clinical use. In: RH. Levy, RH. Mattson, BS. Meldrum (eds.). *Antiepileptic drugs*. 4th Ed. New York: Raven Press 1995; 633—639.

15. Chang C.W.J., Bleck T.P. Status epilepticus. *Neurol Clin* 1995; 13: 529—548.

16. Chen J.W.Y., Wasterlain C.G. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5: 246—256.

17. Cock H. The role of mitochondria in status epilepticus. The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform Presentation. Abstracts 2007; 16—18.

18. Coulter D.A. Chronic alteration in the limbic system after status epilepticus. *Epilepsia* 1999; Suppl 1: 23—33.

19. Coulter D.A., DeLorenzo R.J. Basic mechanisms of status epilepticus. *Adv Neurol* 1999; 79: 725—733.

20. Davis R., Peters D.H., Mctavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47:332—372.

21. DeLorenzo R.J., Hauser W.A., Towne A.R. et al. A prospective, populationbased epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029—1035.

22. DeLorenzo R.J., Waterhouse E.J., Towne A.R. et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the contrile of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833—840.

23. DeLorenzo R. Clinical syndromes and epidemiology of status epilepticus. In: H. Luders, S. Noachtar (eds.). *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000; 697—710. Depacon. (2000) (valproate sodium injection). Package Insert, Abbott Laboratories. North Chicago, IL.

24. Freiman T., Mueller M., Zentner J. et al. Hippocampal mossy fibers form new connections with inhibitory interneurons in patients with tempolal lobe epilepsy. 8th European Congress of Epileptology. Berlin, 21—25st September 2008. Abstracts: 187.

25. Devinsky O, Leppik I, Willmore LJ, Pellock JM, Dean C, Gates J, Ramsay RE. (1995) Safety of intravenous valproate. *Annals of Neurology* 38:670—674. Giroud M, Gras D, Escousse A, Dumas R, Venaud G. (1993) Use

of injectable valproic acid in status epilepticus: apilot study. *Drug Investigation* 5:154–159.

26. Josef I., Sirven M.D. Management of Status Epilepticus. *Am Fam Physician* 2003; 68: 469—476.

27. Karlov V.A., Ovnatanov B.S., Zubakina T.G. Epilepsy with combination of absence and focal activity on EEG. *Epilepsia* 1997; 38: 214.

28. Karlov V.A. Clinico-electrographic variants of absence status epilepticus. *Innsbruck* 2009; 38.

29. Knake S., Vescovi M., Hamer H.H. et al. Intravenous sodium valproate in the treatment of status epilepticus. American Epilepsy Society 53-rd Annual Meeting, Orlando, Florida, 3—9 December 1999. *Epilepsia* 1999; 40: Suppl 7: 150.

30. Larch J., Trinka E. Intravenous valproate in status epilepticus. A systematic review of the evidence. *Epilepsia* 2006; 47: 39.

31. Logroscino G., Hesdorffer D.C., Cascino G. Mortality after a first episode of status epilepticus in the United States and Europe. *Epilepsia* 2005; 46:Suppl 11: 46—48.

32. Loscher W. (ed) Valproate. Birkhauser: Verlag 1999; 281.

33. Lowenstein D.H., Alldredge B. Status epilepticus. *New Engl J Med* 1998; 338:14: 970—976.

34. Ma L., Yung A., Yau E., Kwong K. Clinical Guidelines on Management of prolonged seizures, serial seizures and convulsive status epilepticus in children. *HK J Paediat (new Series)* 2010; 15: 52—63.

35. MacDonald R.L., Kapur J. Acute cellular alteration in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: Suppl 1: 9—20. Mackichan JJ. (1992) Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations. In Evans WE, Schentag SJ, Jusko WJ (Eds) *Applied pharmacokinetics*. 3rd ed. Applied Therapeutics, Inc., Vancouver, Canada, pp.5-1—5-48.

36. Mehta V., Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children. Randomised controlled trial. *J Child Neurol* 2007; 22: 10: 1191—1197.

37. Meierkord H., Boon P., Engelsen B. et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348—355.

38. Misra U.K., Kalita J., Patel R. Sodium valproate vs phenitoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006; 67: 2: 340—342.

39. Morton L.D., Towne A.R., Garnett L.K. et al. Intravenous valproate tolerability in an intensive care setting for the treatment of status epilepticus

(SE). American Academy of Neurology 53 rd Annual Meeting, Philadelphia, Pennsylvania, 5—11 May 2001. *Epilepsia* 2001.

40. Naylor D.E., Liu H., Wasterlain C.G. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition and a mechanism of pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005; 25: 7724—7733. Naritoku DK, Mueed S. (1999) Intravenous loading of valproate for epilepsy. *Clinical Neuropharmacology* 22:102–106.

41. Olney J.W. Exitotoxines, an overview. K. Fute et al. (eds.). *Exitotoxines*. New York 1984; 82—96.

42. Olsen K.B., Taubell E., Gjerstad L. Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007; 187: 51—54.

43. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695—714.

44. Peters C.A.N., Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus — experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005; 14: 164—169.

45. Pohlmann-Eden B., Peters C.A.N. Use of intravenous valproate in status epilepticus. *Akt Neurologie* 2001; 28: 480—486.

46. Privitera M., Hoffman M., Moore J.L., Jester D. EEG detection of nontonicclonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res* 1994; 18: 155—166.

47. Ramsay R.E., Lowe M.L., Detoleto J.C. et al. Safety of high doses of intravenous valproic acid. *Neurology* 1999; 52: Suppl 2.

48. Reuber M., House A.O. Treating patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 207—211.

49. Rosenow F., Hamer H., Knake S. The epidemiology of convulsive and nonconvulsive status epilepticus. The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform Presentation. *Abstracts* 2007; 59—60.

50. Rossetti A.O., Hurwitz S., Logroscino G. et al. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2006; 77: 611—615.

51. Ruegg S. Non-convulsive status epilepticus in adults - an overview. *Schweiz Arch Neurol Psychiat* 2008; 159: 53—83. Scheyer RD, Cramer JA, Toftness BR, Hochholzer JM, Mattson RH. (1990) In vivo determination of valproate binding constants during sole and multi-drug therapy. *Therapeutic Drug Monitoring* 12:117–123.

52. Sinha S., Naritoku D.K. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000; 55: 5: 722—724.

53. Sirven J.I., Waterhouse E. Management of Status Epilepticus. *Am Fam Physician* 2003; 68: 469—476.

54. Sloviter R.S. Status epilepticus — induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia* 1999; Suppl 1: 34—39.

55. Sloviter R.S., Zappone C., Bumanglag A. et al. On the relevance of prolonged convulsive status epilepticus in animals to the etiology and neurobiology of human temporal lobe epilepsy. The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform Presentation. Abstracts 2007; 3—5.

56. The 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform Presentation. Abstracts 2007.

57. Tiamkao S., Sawanyawisuth S. Predictors and prognosis of status epilepticus treated with intravenous sodium valproate. *Epileptic Dis* 2009; 11: 3: 228—231.

58. Trinka E. The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48: Suppl 8: 49—51. Ueberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. (2000) Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 54:2188—2189.

59. Venkataraman V, Wheless JW. (1999) Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. *Epilepsy Research* 35:147—153.

60. Walker M., Cross H., Smith S. et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation Workshop reports. *Epileptic Dis* 2005; 7: 253—296.

61. Wheless JW, Vazquez BR, Kanner AM, Ramsay RE, Morton L, Pellock JM. (2004) Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology* 63:1507—1508. Wheless JW, Venkataraman V. (1998) Safety of high intravenous valproate loading in epilepsy patients. *Journal of Epilepsy* 11:319—324.

62. Yu K.T., Mils S., Thompson N., Cunanan C. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia* 2003; 44: 724—72

Методические рекомендации

Александр Сергеевич Шершевер
Александр Васильевич Бушуев
Алексей Валентинович Сулимов

ПРИМЕНЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ
ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ
У БОЛЬНЫХ С СЕРИЙНЫМИ
ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ
И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ
НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ
И В СТАЦИОНАРЕ

ISBN 978-5-89895-785-8

*Редактор Е. Бортникова
Корректор Л. Моисеева
Оформление, верстка А. Шевела*

Оригинал-макет подготовлен:
Издательство УГМУ
г. Екатеринбург
Тел.: (343) 214-85-65
E-mail: pressa@usma.ru
www.usma.ru