Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов

А.А. ХОЛИН[1,2], К.В. ВОРОНКОВА[1], О.А. ПЫЛАЕВА[1], д.м.н., проф. А.С. ПЕТРУХИН[1]

Efficacy and safety of intravenous valproates

A.A. KHOLIN, K.V. VORONKOVA, O.A. PYLAYEVA, A.S. PETRUKHIN

[1]Кафедра нервных болезней педиатрического факультета с курсом факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета; [2]отделение психоневрологии №2 Российской детской клинической больницы, Москва

Ключевые слова: *эпилептический статус, антиэпилептическая терапия, инъекционный вальпроат (конвулекс).*

Key words: *status epilepticus, antiepileptic treatment, intravenous valproate (convulex).*

Одной из наиболее актуальных проблем неотложной неврологии является терапия эпилептического статуса (ЭС). Частота ЭС варьирует в пределах от 10,3 до 61 случая на 100 000 населения и максимальна в младенческой популяции — 135—156 случаев на 100 000 младенцев [6, 11, 35]. Ежегодно в мире происходит около 3 млн случаев ЭС. Около 5% взрослых и 20% детей, страдающих эпилепсией, имели в анамнезе ЭС [30]. Противоэпилептические препараты, применяемые в терапии ЭС, должны быть: 1) удобными в применении, 2) оказывать быстрое действие, 3) иметь длительный антиэпилептический эффект, 4) вызывать минимальное количество побочных явлений со стороны кардиореспираторной и других жизненно важных систем. К сожалению, такие препараты, традиционно применяемые в терапии ЭС, как бензодиазепины, гидантоины и барбитураты, не обладают всеми этими качествами. Многочисленные клинические исследования, выполненные в последние 15 лет, свидетельствуют, что более адекватными в этом случае являются инъекционные формы вальпроатов, разным аспектам применения которых посвящен данный обзор.

История применения инъекционных форм вальпроатов

Вальпроевая кислота и ее соли (вальпроаты) применяются как препараты широкого спектра для лечения эпилепсии уже более 40 лет. Потребность применения препарата в острых клинических ситуациях ЭС, а также случаи проблем с пероральным введением препарата явились предпосылками для разработки инъекционных форм вальпроатов.

Впервые в 1996 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) разрешило применение внутривенной формы вальпроевой кислоты в ситуациях, делающих невозможным их прием внутрь. В оригинальной инструкции указывалось, что препарат следует вводить в течение 60 мин со скоростью 20 мг/мин, и дозы, превышающие 250 мг, рекомендуется вводить в виде раздельных доз. Несмотря на то что безопасность внутривенного введения вальпроатов была продемонстрирована во многих исследованиях [7, 24, 39], низкая скорость введения ограничивала его применение в неотложных ситуациях, таких как серийные судорожные приступы при ЭС.

В связи со сказанным выше начиная с 1999 г. был проведен ряд клинических испытаний, которые продемонстрировали безопасность более быстрого введения препарата. Так, V. Venkataraman [37] и J. Wheless [40] в своих исследованиях доказали безопасность введения ударных доз вальпроатов — до 45 мг/кг/сут (в 80—90-х годах прошлого века использовались дозы 20 мг/кг/сут) со скоростью 6 мг/кг/мин.

Применение вальпроатов для внутривенного введения при эпилепсии

Первый опыт применения вальпроатов при резистентном к бензодиазепинам, барбитуратам и фенитоину ЭС осуществили C. Hovinga и соавт. [13]. Начальная доза составляла 20 мг/кг с последующей инфузионной титрацией 4—6 мг/кг/ч, концентрация в плазме крови 66—92,4 мкг/мл; вальпроат оказался эффективен у 2 из 3 пациентов.

© Коллектив авторов, 2010

[1]E-mail: neurokafedra@mtu-net.ru

В исследовании D. Naritoku и S. Mueed [19] при медленном введении ударных доз вальпроатов (20 и 50 мг/мин) для купирования ЭС отмечался хороший эффект у 15 из 20 пациентов.

V. Venkataraman и J. Whelles [37] сообщают об успешном опыте инфузионной терапии вальпроатами при симптоматических формах ЭС у больных с герпетическим энцефалитом, при оливо-понтоцеребеллярной дегенерации, энцефалите Расмуссена, синдромах HHE, MERFF и MELLAS.

По данным M. Uberall и соавт. [36], эффективность инъекционной формы вальпроатов при рефрактерном ЭС у детей (n=41) составляет 78%. При этом применялась инъекционная форма вальпроата с начальной инфузией 20—40 мг/кг в течение 1—5 мин, при необходимости — повторно через 10—15 мин. Затем осуществлялось введение поддерживающей дозы 5 мг/кг/ч, а через 12 ч — 1 мг/кг каждые 2 ч. Общая эффективность при ЭС составляла 78%, наибольшая — при генерализованном тонико-клоническом статусе — 90%, при статусе абсансов — 80% и наименьшая при *epilepsia partialis continua* — 0% (n=2).

Исследование безопасности и эффективности применения инъекционных вальпроатов у детей и подростков при ЭС и серийных приступах были проведены K. Yu и соавт. [41], которые наблюдали 40 детей и подростков (18 с ЭС и 22 с серийными эпилептическими приступами), 31 из которых ранее не лечившиеся вальпроатами. Всем больным была назначена ударная доза 25 мг/кг; средняя скорость инфузии составляла 2,8 мг/кг/мин (1,9—3,2 мг/кг/мин). У 39 из 40 пациентов время купирования приступов варьировало в пределах 3—11 мин. Концентрация препарата в плазме крови после инфузии находилась в переделах 51—138 мкг/мл. У всех 18 пациентов с ЭС отмечался полный контроль над приступами, в том числе у младенца 1 мес жизни с герпетическим энцефалитом. Также внутривенное введение вальпроатов успешно купировало резистентный постгипоксический миоклонический статус у 19-летнего пациента, страдающего спиноцеребеллярной атаксией типа II. У 21 (95,5%) из 22 пациентов с серийными приступами отмечен успешный контроль над приступами. Резистентной к вальпроатам оказалась лишь одна 19-летняя девушка с серийными комплексными фокальными приступами, и в итоге приступы были купированы внутривенным введением фенитоина.

По данным исследования, проведенного C. Peters и B. Pohlmann-Eden в 2005 г. [22], у 83 (85,6%) из 97 пациентов с эпилепсией была достигнута терапевтическая ремиссия приступов на фоне внутривенной терапии вальпроатами. Эффективность при ЭС составила 77,1% (27 из 35), 85,3% — с серийными приступами (29 из 34) и была максимальной у пациентов с эпилепсией, требовавших перехода от пероральной к парентеральной терапии — 96,0% (24 из 25 пациентов). Серьезные побочные явления не были зарегистрированы ни в одном случае. В частности, не отмечались седативный эффект, кардиореспираторные нарушения или гипотензия, часто наблюдающиеся при применении барбитуратов и фенитоина. Побочные явления легкой степени развились у 7 (6,9%) больных: 3 жаловались на неспецифическое чувство жара с головокружением, 1 был с аллергической кожной реакцией, 1 — с транзиторной тошнотой и рвотой, 1 — с утомлением легкой степени и 1 — с транзиторным тремором обеих рук. Реакции в месте инъекции отсутствовали у всех пациентов.

В 2003 г. R. Ramsay и соавт. [25] установили безопасность быстрого (1,5—3,0 мг/кг/мин) введения вальпроатов в дозах до 15 мг/кг с минимальным разведением 1:5.

Безопасность вальпроатов при быстром внутривенном введении ударных доз неразведенного препарата была показана в исследовании N. Limdi и соавт. [17]: 40 пациентов получали ударную дозу вальпроатов (20 или 30 мг/кг) при скорости 6 или 10 мг/кг/мин. При этом переносимость быстрого введения была хорошей, отмечалось отсутствие серьезных побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, печени, а также в месте инъекции. На боль или чувство жжения в месте инъекции жаловались 60,5% пациентов (23 из 38 получавших препарат через периферическую вену). Несмотря на то что все пациенты получали препарат в неразведенном виде, случаи серьезного местного раздражения не отмечались, а местная непереносимость не требовала прекращения введения препарата ни у одного из пациентов. Ранее в 2005 г. N. Limdi и соавт. [16] в своем исследовании у 20 пациентов с частыми приступами и ЭС показали безопасность быстрой инфузии вальпроата со скоростью от 33,3 до 555 мг/мин (в среднем 200 мг/мин), в отличие от рекомендованной инфузии со скоростью 20 мг/мин. Дозы вальпроата составляли 20 мг/кг. Эффективность вальпроата при ЭС у взрослых пациентов (n=63) составляла 63%, при этом быстрое введение дозы хорошо переносилось пациентами.

В настоящее время инъекционные формы вальпроатов широко распространены в качестве средства выбора для лечения ЭС по всему миру. C. Peters и B. Pohlmann-Eden [22] на основании наблюдения 102 случаев у взрослых пациентов сообщают о 85,6% эффективности вальпроатов при ЭС (у 83 из 97 пациентов). Индийские исследователи [4], сравнивая две группы по 50 пациентов, доказали равную эффективность внутривенных вальпроата (88%) и фенитоина (84%) при рефрактерном к бензодиазепинам ЭС, но при этом переносимость вальпроатов была существенно выше. A. Kanner [14] на основании наблюдения 41 клинического случая ЭС сообщает о 76% эффективности внутривенных вальпроатов (31

из 41 больного), и лишь оставшимся 10 пациентам потребовался наркоз с применением барбитуратов, пропофола или мидазолама. Тайские исследователи [32] также сообщают о высокой эффективности инъекционного вальпроата в качестве препарата первой группы выбора при лечении ЭС (75%, *n*=12).

В большинстве исследований [16, 18, 25] особо подчеркивается безопасность применения инъекционных вальпроатов с отсутствием побочных эффектов, за исключением транзиторной местной гиперэстезии во время введения препарата. Из побочных эффектов также была замечена транзиторная гипераммонемия, но при этом у пациентов не отмечалось нарушения сознания, признаков токсической энцефалопатии и нарушения уровня печеночных ферментов [8].

Группа украинских исследователей опубликовала собственный опыт применения инъекционного вальпроата (конвулекс) у детей с частыми эпилептическими приступами и в предстатусном состоянии. Так, С.К. Евтушенко и соавт. [1] представили данные о лечении 22 детей (9 девочек, 13 мальчиков в возрасте от 17 дней до 12 лет), поступивших в неврологические стационары со значительным учащением приступов (12 детей) и в предстатусном состоянии (10). Среди пациентов были 7 детей с симптоматическими фокальными формами эпилепсии (включая 4 детей с сочетанием эпилепсии и детского церебрального паралича), 7 с псевдогенерализованными абсансными приступами идиопатической этиологии, 3 младенца с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС и мигрирующими мультифокальными клоническими судорогами, 3 ребенка с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии и 2 с симптоматической генерализованной эпилепсией и атипичными абсансами. Конвулекс вводился внутривенно медленно без разведения в начальной дозе 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 3 дней. При необходимости в отдельных случаях доза увеличивалась до 20 мг/кг массы тела 2 раза в день, а при симптоматических формах применялось внутривенное болюсное введение раствора конвулекса в дозе 30 мг/кг массы тела. Во всех случаях отмечалась положительная динамика в виде урежения или прекращения судорожных приступов. Среди наблюдаемых больных полное прекращение приступов после первого внутривенного введения конвулекса отмечено у 3 детей, у 11 — урежение приступов с полным прекращением после 3 сут терапии и у 8 — частота приступов уменьшилась на 50%. Максимальная эффективность конвулекса отмечена при угрозе бессудорожного эпилептического статуса [1].

Отечественный опыт применения вальпроатов при ЭС

Первым из отечественных специалистов стал применять инъекционные формы вальпроатов В.А. Карлов [2]. Он продемонстрировал следующие неоспоримые достоинства вальпроатов для внутривенного введения: не угнетают дыхание и сердечную деятельность; отсутствие седативных свойств и возможность избежать интубации больного; быстрое (3—5 мин) достижение необходимой терапевтической концентрации в плазме крови; высокая эффективность (80—90%), в том числе при неэффективности диазепама и фенитоина; отсутствие рецидива приступов в течение 24 ч.

В связи с изложенным выше В.А. Карлов [3] рекомендовал модифицировать отечественный протокол терапии ЭС согласно последним Европейским стандартам с назначением на 2-й стадии развернутого ЭС вальпроата (конвулекс) в виде внутривенной инфузии в дозе 25 мг/кг со скоростью введения 3—6 мг/кг/мин.

В случаях симптоматического статуса при острых поражениях головного мозга и при нахождении пациентов в коме лечение ЭС следует непосредственно начинать с внутривенного введения вальпроата (конвулекса). Средние суточные дозы конвулекса для взрослых составляют 20 мг/кг, для подростков — 25 мг/кг, для детей — 30 мг/кг.

Лечение можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно, а затем перейти на капельное введение или же начать непосредственно с внутривенного капельного введения до достижения максимальной суточной дозы. При этом для быстрого повышения дозы (купирования ЭС, серийных судорог) конвулекс вводится внутривенно струйно в течение 5 мин из расчета 15 мг/кг. Через 30 мин после струйного введения следует начать внутривенную инфузию конвулекса из расчета 1 мг/кг/ч. Для этого содержимое 1 ампулы (500 мг) разводят в 500 мл 0,9% натрия хлорида или 5% раствора глюкозы.

В тяжелых случаях большую суточную дозу конвулекса можно вводить однократно или в 2 приема. Например, суточная доза составляет 2000 мг. При этом сначала вводится 1000 мг конвулекса (2 ампулы по 500 мг) струйно в течение 5 мин. Затем еще 1000 мг можно повторить в коротком временно́м интервале, исходя из конкретной клинической ситуации. На фоне терапии следует тщательно контролировать уровень ферментов печени и показатели свертывающей системы крови (тромбоциты) [3].

Применение инъекционных вальпроатов при других заболеваниях

Помимо применения в качестве средства купирования ЭС инъекционные формы вальпроатов могут успешно применяться при лечении других неврологических заболеваний, помимо собственно эпилепсии, а также в психиатрии.

Инъекционные вальпроаты успешно применяются в терапии тяжелых форм цефалгии. J. Norton [21] успешно применил внутривенный вальпроат

натрия при мигренозном статусе. K. Edwards и соавт. [9] сообщают о равной эффективности инъекционных вальпроатов и препаратов спорыньи (внутримышечный дигидроэрготамин), а также внутримышечного метоклопрамида при мигрени. T. Schwartz и соавт. [28] отметили 80% эффективности инъекционных вальпроатов при хронических ежедневных головных болях в начальной дозе 15 мг/кг, с поддерживающей дозой 5 мг/кг каждые 8 ч. Эффективность и безопасность применения внутривенных вальпроатов в дозе 800 мг/кг в терапии острых мигренозных атак отмечена также в исследовании T. Leniger и соавт. [15]. G. Waberzinek и соавт. [38] установили высокую эффективность и безопасность применения внутривенных вальпроатов в терапии острых мигренозных атак при использовании дозы 500 мг. Кроме того, о высокой эффективности внутривенных вальпроатов сообщили T. Thomaides и соавт. [34], которые использовали их при мигренозных приступах, вызванных нитроглицерином. В этих случаях применение инъекционной формы вальпроевой кислоты в дозе 300 мг позволило купировать приступ или значительно снизить тяжесть мигренозной атаки у 90% из 45 пациентов. При этом отмечалось достоверное снижение θ- и δ-активности на ЭЭГ [34].

Инъекционные вальпроаты нашли свое место и в психиатрии. Так, они были применены [12] в качестве нормотимика с целью быстрой стабилизации ажитированных расстройств у психиатрических пациентов. H. Grunze и соавт. [10] опубликовали позитивный опыт терапии биполярных расстройств внутривенным вальпроатом (2 пациента с эйфорической манией, 3 — с маниакально-депрессивным синдромом и 2 — с депрессией), а J. Norton [20] описал успешный опыт применения внутривенных вальпроатов при острых маниях. W. Regenold и M. Prasad [27] применяли внутривенные вальпроаты у 3 пациентов пожилого возраста (2 случая острой мании с отказом приема пероральных препаратов и 1 — ажитации и дисфагии в терминальной стадии синдрома Альцгеймера). Имеются также сообщения об успешном применении внутривенных вальпроатов у подростков с острой манией [33], у пациентов в делирии и состоянии ажитации [5], при биполярном расстройстве после оперативного вмешательства в область желудка [29], при злокачественном нейролептическом синдроме [31], при приступах неконтролируемой агрессии [23].

Применение вальпроата в психиатрии требует дальнейшего изучения, поскольку имеются сообщения [26] о случаях мозжечковой атаксии при одновременном применении галоперидола и внутривенного вальпроата.

Таким образом, инъекционная форма вальпроата (конвулекс) является рациональной альтернативой бензодиазепинам при судорожном ЭС и средством выбора для лечения симптоматического статуса при острых поражениях головного мозга и у пациентов в коме, при бессудорожных формах ЭС, а также в случаях риска угнетения дыхательной и сердечной деятельности. Достоинствами внутривенного применения вальпроатов при ЭС являются: быстрота и простота применения с быстрым достижением терапевтической концентрации препарата в крови, хорошая переносимость, высокая эффективность при большинстве форм ЭС, отсутствие негативного влияния на дыхание и гемодинамику. Лечение ЭС можно начать с введения ударной дозы вальпроата струйно в течение 5 мин из расчета 15 мг/кг. Через 30 мин после струйного введения следует начать внутривенную инфузию конвулекса из расчета 1 мг/кг/ч. Средние суточные дозы инъекционного конвулекса для взрослых составляют 20 мг/кг, для подростков — 25 мг/кг, для детей — 30 мг/кг.

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 состояниях у младенцев и детей. Междунар неврол журн 2009;5:27:84—88.
2. *Карлов В.А., Андреева О.В.* Применение инъекционного депакина при лечении эпилептического статуса. Рус мед журн 2001;20:9:889—893.
3. *Карлов В.А.* Пошаговая терапия эпилептического статуса. Общие рекомендации по дозам и схемам введения. М 2009;3.
4. *Agarwal P., Kumar N., Chandra R. et al.* Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. Seizure 2007;16:6:527—532.
5. *Bourgeois J.A., Koike A.K., Simmons J.E. et al.* Adjunctive valproic acid for delirium and/or agitation on a consultation-liaison service: a report of six cases. J Neuropsychiat Clin Neurosci 2005;17:2:232—238.
6. *DeLorenzo R.J., Hauser W.A., Towne A.R. et al.* A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 1996;46:1029—1035.
7. *Devinsky O., Leppik I.,Willmore L.J. et al.* Safety of intravenous valproate. Ann Neurol 1995;38:670—674.
8. *DeWolfe J.L., Knowlton R.C., Beasley M.T. et al.* Hyperammonemia following intravenous valproate loading. Epilepsy Res 2009;85:1:65—71.
9. *Edwards K.R., Norton J., Behnke M.* Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. Headache 2001;41:10:976—980.
10. *Grunze H., Erfurth A., Amann B. et al.* Intravenous valproate loading in acutely manic and depressed bipolar I patients. J Clin Psychopharmacol 1999;19:4:303—309.
11. *Hauser W.A.* Status epilepticus: epidemiologic considerations. Neurology 1990;40:Suppl 2:9—13.
12. *Hilty D.M., Rodriguez G.D., Hales R.E.* Intravenous valproate for rapid stabilization of agitation in neuropsychiatric disorders. J Neuropsychiat Clin Neurosci 1998;10:3:365—366.
13. *Hovinga C.A., Chicella M.F., Rose D.F. et al.* Use of intravenous valproate in three pediatric patients with nonconvulsive or convulsive status epilepticus. Ann Pharmacother 1999;33:5:579—584.
14. *Kanner A.M.* Intravenous valproate for status epilepticus ... An effective, yet still merely empirical alternative. Epilepsy Curr 2008;8:3:66—67.

15. *Leniger T., Pageler L., Stude P. et al.* Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. Headache 2005;45:1:42—46.
16. *Limdi N.A., Shimpi A.V., Faught E. et al.* Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. Neurology 2005;64:353—355.
17. *Limdi N.A., Knowlton R.K., Cofield S.S. et al.* Safety of rapid intravenous loading of valproate. Epilepsia 2007;48:3:478—483.
18. *Morton L.D., O'Hara K.A., Coots B.P., Pellock J.M.* Safety of rapid intravenous valproate infusion in pediatric patients. Pediat Neurol 2007;36:2:81—83.
19. *Naritoku D.K., Mueed S.* Intravenous loading of valproate for epilepsy. Clin Neuropharmacol 1999;22:2:102—106.
20. *Norton J.W.* The use of intravenous valproate in acute mania. Gen Hosp Psychiat 2000;22:5:389—391.
21. *Norton J.W.* Use of intravenous valproate sodium in status migraine. Headache 2000;40:9:755—757.
22. *Peters C.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.
23. *Qalbani M., De León O.A.* Intravenous valproate treatment of uncontrollable aggression: a case report. J Clin Psychopharmacol 2007;27:5:529—531.
24. *Ramsay R.E., Uthman B., Leppik I.E.* The tolerability and safety of valproate sodium injection given as an intravenous infusion. J Epilepsy 1997;10:187—193.
25. *Ramsay R.E., Cantrell D., Collins S.D. et al.* Safety and tolerance of rapidly infused Depacon. A randomized trial in subjects with epilepsy. Epilepsy Res 2003;52:189—201.
26. *Ranjan S., Jagadheesan K., Nizamie S.H.* Cerebellar ataxia with intravenous valproate and haloperidol. Aust N Z J Psychiat 2002;36:2:268.
27. *Regenold W.T., Prasad M.* Uses of intravenous valproate in geriatric psychiatry. Am J Geriat Psychiat 2001;9:3:306—308.
28. *Schwartz T.H., Karpitskiy V.V., Sohn R.S.* Intravenous valproate sodium in the treatment of daily headache. Headache 2002;42:6:519—522.
29. *Semion K., Dorsey J., Bourgeois J.* Intravenous valproate use in bipolar II disorder after gastric bypass surgery. J Neuropsychiat Clin Neurosci 2005;17:3:427—429.
30. *Shorvon S.D.* Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press 1994.
31. *Tadke R.R., Suryavanshi P.* Use of intravenous valproate in a patient with neuroleptic malignant syndrome. J Neuropsychiat Clin Neurosci 2006;18:1:131—132.
32. *Tiamkao S., Sawanyawisuth K.* Predictors and prognosis of status epilepticus treated with intravenous sodium valproate. Epileptic Dis 2009;11:3:228—231.
33. *Thakur A., Dutta S., Sinha V.K.* Intravenous valproate in acute adolescent mania: a preliminary report. Eur Child Adolesc Psychiat 2004;13:4:258—261.
34. *Thomaides T., Karapanayiotides T., Kerezoudi E. et al.* Intravenous valproate aborts glyceryl trinitrate-induced migraine attacks: a clinical and quantitative EEG study. Cephalalgia 2008;28:3:250—256.
35. *Treiman D.M.* Generalized convulsive status epilepticus. In: Status epilepticus: mechanisms and management. 1st ed. Eds. C.L. Wasterlain, D.M. Treiman. Boston: MIT Press 2006;55—68.
36. *Uberall M.A., Trollmann R., Wunsiedler U., Wenzel D.* Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. Neurology 2000;54:2188—2189.
37. *Venkataraman V., Wheless J.W.* Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. Epilepsy Res 1999;35:147—153.
38. *Waberzinek G., Marková J., Mastík J.* Safety and efficacy of intravenous sodium valproate in the treatment of acute migraine. Neurol Endocrinol Lett 2007;28:1:59—64.
39. *Wheless J.W., Venkataraman V.* Safety of high intravenous valproate loading in epilepsy patients. J Epilepsy 1998;11:319—324.
40. *Wheless J.W., Vazquez B.R., Kanner A.M. et al.* Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. Neurology 2004;63:1507—1508.
41. *Yu K.T., Mills S., Thompson N., Cunanan C.* Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. Epilepsia 2003;44:724—726.