

Guideline đánh giá và xử trí trạng thái động kinh

Bản dịch tiếng Việt toàn văn

Neurocritical Care 2012, tập 17, trang 3-23

DOI 10.1007/s12028-012-9695-z

Tác giả

Gretchen M. Brophy, Rodney Bell, Jan Claassen, Brian Alldredge, Thomas P. Bleck, Tracy Glauser, Suzette M. LaRoche, James J. Riviello Jr., Lori Shutter, Michael R. Sperling, David M. Treiman, Paul M. Vespa và Ban biên soạn guideline trạng thái động kinh của Neurocritical Care Society

Thông tin bản dịch

Bản dịch phục vụ học tập và tra cứu chuyên môn. Nội dung khuyến cáo, mức độ chắc chắn, liều dùng, chống chỉ định và giới hạn được giữ theo nguyên bản. Người đọc cần đối chiếu bản gốc và thông tin kê đơn hiện hành trước khi áp dụng lâm sàng. Bản dịch máy có hiệu đính thuật ngữ, cần được chuyên gia thần kinh hoặc đầu đầu hiệu đính trước khi xuất bản.

Bản quyền bài báo gốc thuộc Springer Science+Business Media. Nguồn: Neurocritical Care và Neurocritical Care Society. Việc sử dụng lại phải tuân theo điều khoản của nhà xuất bản.

Các trang có bảng phức tạp kèm ảnh bảng gốc để kiểm tra vị trí hàng và cột; phần chữ tiếng Việt được trình bày ngay sau ảnh.

Tóm tắt

Các chiến lược điều trị trạng thái động kinh (SE) khác nhau đáng kể giữa các cơ sở này với cơ sở khác do thiếu dữ liệu để hỗ trợ phương pháp điều trị này so với phương pháp điều trị khác. Để cung cấp hướng dẫn điều trị cấp cứu trạng thái động kinh ở những bệnh nhân nguy kịch, Neurocritical Care Society đã tổ chức một ủy ban soạn thảo để đánh giá tài liệu và phát triển hướng dẫn thực hành đồng thuận dựa trên bằng chứng và chuyên môn. Tìm kiếm tài liệu được thực hiện bằng PubMed và các nghiên cứu đáp ứng các tiêu chí do ủy ban soạn thảo thiết lập đã được đánh giá. Các khuyến cáo được phát triển dựa trên tài liệu sử dụng các phương pháp đánh giá được tiêu chuẩn hóa từ Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Hệ thống Đánh giá, Phát triển và Đánh giá Phân loại Khuyến cáo, cũng như ý kiến của chuyên gia khi thiếu dữ liệu đầy đủ.

Từ khóa

trạng thái động kinh, cơn động kinh, guideline, EEG, điều trị chống động kinh

Giới thiệu

Trạng thái động kinh (SE) đòi hỏi phải điều trị khẩn cấp, có mục tiêu để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong của bệnh nhân. Những tranh cãi về cách thức và thời điểm điều trị SE đã được mô tả trong tài liệu [1-3]. Ủy ban Viết Hướng dẫn về trạng thái động kinh của Hiệp hội Chăm sóc Thần kinh được thành lập vào năm 2008 để phát triển các hướng dẫn đồng thuận của chuyên gia dựa trên bằng chứng để chẩn đoán và quản lý SE. Các đồng chủ tịch đã được Hiệp hội Chăm sóc Thần kinh lựa chọn, cùng với 10 bác sĩ chuyên khoa thần kinh và bác sĩ động kinh bổ sung từ khắp Hoa Kỳ được đưa vào ủy ban.

Sau khi ủy ban chuẩn bị một bộ hướng dẫn ban đầu

based on literature review and committee consensus, recommendations were reviewed by a group of external experts in SE management, whose comments were incorporated into the final document.

These guidelines were developed to address evaluation and management of SE in critically ill adults and children and will not address the management of SE in neonates. These guidelines will specifically describe SE definitions and classification, etiology, diagnostic evaluation, prognosis, treatment, monitoring, and future directions. Principles discussed will apply to both adults and children, unless specifically noted.

Methodology

A PubMed/Medline literature search was performed for relevant articles published through August 2011, using the following search terms: status epilepticus, refractory seizures, and nonconvulsive status epilepticus plus individual seizure treatments, including standard medications and other anticonvulsive therapies (e.g., cooling and ketogenic diet). The search was limited to articles describing human subjects that were published in the English language. Clinical trials, meta-analyses, review articles, and practice guidelines were all eligible for inclusion. Studies describing treatment were limited to those that included at least 5 patients. Results were supplemented with literature recommended by the committee or identified from reference lists.

Articles selected for inclusion in the treatment recommendations underwent a review by the writing committee. Treatment recommendations were then assigned a level of evidence based on the American Heart Association statement and guideline development (Table 1) [4]. Diagnosis and management of SE were assigned a recommendation based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system [5]. The GRADE system offers two grades of recommendations:

“strong” and “weak.” Definitions for the quality of evidence are as follows:

- high quality—further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect,
- moderate quality—further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate,
- low quality—further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate, and
- very low quality—any estimate of effect is very uncertain.

One advantage of the GRADE system is that a strong recommendation can be made using weak to moderate evidence based on these four factors:

- (1) Balance between desirable and undesirable effects if the effect is very desirable, a stronger recommendation is given.
- (2) Quality of evidence.
- (3) Values and preferences—if the values and preferences are similar, or there is greater certainty in them, then a stronger recommendation is given.
- (4) Costs (resource allocation)—lower costs of an intervention (e.g., the fewer the resources consumed) are linked to a higher likelihood that a strong recommendation is warranted.

All participants agreed with the recommendations presented in this guideline. Many management decisions lack prospective randomized controlled trials upon which SE treatment recommendations can be based. Therefore, we also present data obtained from previously published surveys [6] and a survey of an international panel of experts specifically conducted for the development of these guidelines. In addition, citations to several important review articles outside of the specified search criteria were included at the recommendation of external reviewers.

Table 1 Evidence rating system based on American Heart Association/American College of Cardiology guidelines [4]

Class category	Level of evidence
I Intervention is useful and effective. Treatment benefits clearly exceed risks	A Adequate evidence is available from multiple, large, randomized clinical trials or meta-analyses
IIa Evidence/expert opinion suggest intervention is useful/effective. Treatment benefits exceed risk	B Limited evidence is available from less rigorous data, including fewer, smaller randomized trials, nonrandomized studies, and observational analyses
IIb Strength of evidence/expert opinion about intervention usefulness/effectiveness is less well established. More data are needed; however, using this treatment when warranted is not unreasonable	C Evidence relies on expert/consensus opinion, case reports, or standard of care
III Intervention is not useful or effective and may be harmful. Benefit does not exceed risk	

Ảnh bìa gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

dựa trên việc xem xét tài liệu và sự đồng thuận của ủy ban, các khuyến cáo đã được xem xét bởi một nhóm chuyên gia bên ngoài về quản lý SE, những nhận xét của họ đã được đưa vào tài liệu cuối cùng. Những hướng dẫn này được phát triển để giải quyết việc đánh giá và quản lý SE ở người lớn và trẻ em bị bệnh nặng và sẽ không đề cập đến việc quản lý SE ở trẻ sơ sinh.

Những hướng dẫn này sẽ mô tả cụ thể các định nghĩa và phân loại SE, nguyên nhân, đánh giá chẩn đoán, tiên lượng, điều trị, theo dõi và định hướng trong tương lai. Các nguyên tắc được thảo luận sẽ áp dụng cho cả người lớn và trẻ em, trừ khi có ghi chú cụ thể.

Phương pháp luận

Tìm kiếm tài liệu PubMed/Medline đã được thực hiện cho các bài báo có liên quan được xuất bản đến tháng 8 năm 2011, sử dụng các thuật ngữ tìm kiếm sau: trạng thái động kinh, cơn động kinh kháng trị, và trạng thái động kinh không co giật cùng với các phương pháp điều trị động kinh riêng lẻ, bao gồm thuốc tiêu chuẩn và các liệu pháp chống co giật khác (ví dụ: làm mát và chế độ ăn ketogenic).

Việc tìm kiếm chỉ giới hạn ở những bài viết mô tả chủ đề con người được xuất bản bằng tiếng Anh. Các thử nghiệm lâm sàng, phân tích tổng hợp, bài viết đánh giá và hướng dẫn thực hành đều đủ điều kiện để đưa vào. Các nghiên cứu mô tả điều trị được giới hạn ở những nghiên cứu bao gồm ít nhất 5 bệnh nhân. Kết quả được bổ sung bằng tài liệu do ủy ban khuyến cáo hoặc được xác định từ danh sách tham khảo.

Các bài báo được lựa chọn để đưa vào khuyến cáo điều trị đã được ủy ban soạn thảo xem xét. Các khuyến cáo điều trị sau đó được chỉ định ở mức độ bằng chứng dựa trên tuyên bố và hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ (Bảng 1)[4]. Chẩn đoán và quản lý SE được chỉ định một khuyến cáo dựa trên hệ thống Đánh giá, Phát triển và Đánh giá Khuyến cáo (GRADE) [5]. Hệ thống GRADE đưa ra hai mức khuyến cáo: "mạnh" và "yếu." Các định nghĩa về chất lượng của bằng chứng như sau: • chất lượng cao-nghiên cứu sâu hơn rất khó có thể thay đổi niềm tin của chúng tôi vào ước tính hiệu quả, • chất lượng vừa phải-nghiên cứu sâu hơn có thể có tác động quan trọng đến độ tin cậy của chúng tôi trong ước tính hiệu quả và có thể thay đổi ước tính, • chất lượng thấp-nghiên cứu sâu hơn rất có thể có tác động quan trọng đến niềm tin của chúng tôi vào ước tính hiệu quả

ảnh hưởng và có khả năng thay đổi ước tính, và • chất lượng rất thấp-bất kỳ ước tính ảnh hưởng nào đều rất không chắc chắn. Một ưu điểm của hệ thống GRADE là có thể đưa ra khuyến cáo mạnh mẽ bằng cách sử dụng bằng chứng yếu đến trung bình dựa trên bốn yếu tố sau: (1) Cân bằng giữa tác dụng mong muốn và tác dụng không mong muốn nếu tác dụng rất mong muốn thì đưa ra khuyến cáo mạnh hơn.

(2) Chất lượng của bằng chứng. (3) Giá trị và ưu tiên - nếu các giá trị và ưu tiên tương tự nhau hoặc có độ chắc chắn cao hơn thì sẽ đưa ra khuyến cáo mạnh mẽ hơn. (4) Chi phí (phân bổ nguồn lực) - chi phí can thiệp thấp hơn (ví dụ: nguồn lực tiêu thụ càng ít) có liên quan đến khả năng cao hơn là khuyến cáo mạnh mẽ sẽ được đảm bảo.

Tất cả những người tham gia đều đồng ý với các khuyến cáo được trình bày trong hướng dẫn này. Nhiều quyết định quản lý thiếu các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trong tương lai để có thể đưa ra khuyến cáo điều trị SE. Do đó, chúng tôi cũng trình bày dữ liệu thu được từ các cuộc khảo sát được công bố trước đây [6] và cuộc khảo sát của một nhóm chuyên gia quốc tế được thực hiện cụ thể để phát triển các hướng dẫn này. Ngoài ra, các trích dẫn cho một số bài viết đánh giá quan trọng nằm ngoài các tiêu chí tìm kiếm cụ thể đã được đưa vào theo đề xuất của những người đánh giá bên ngoài.

Bảng 1 Hệ thống phân loại bằng chứng theo hướng dẫn của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ [4]

Phân loại Mức độ bằng chứng I Can thiệp là hữu ích và hiệu quả. Lợi ích điều trị rõ ràng vượt quá rủi ro. Bằng chứng đầy đủ có sẵn từ nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, lớn, hoặc phân tích tổng hợp IIa Bằng chứng/ý kiến chuyên gia cho thấy can thiệp là hữu ích/hiệu quả.

Lợi ích điều trị vượt quá rủi ro B Bằng chứng hạn chế có sẵn từ dữ liệu ít nghiêm ngặt hơn, bao gồm ít thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ hơn, nghiên cứu không ngẫu nhiên và phân tích quan sát IIb Độ mạnh của bằng chứng/ý kiến chuyên gia về tính hữu ích/hiệu quả của can thiệp ít được thiết lập rõ ràng. Cần thêm dữ liệu; tuy nhiên, sử dụng phương pháp điều trị này khi được bảo đảm không phải là không hợp lý C Bằng chứng dựa trên ý kiến chuyên gia/đồng thuận, báo cáo trường hợp hoặc tiêu chuẩn chăm sóc III Can thiệp không hữu ích hoặc hiệu quả và có thể có hại. Lợi ích không vượt quá rủi ro

Trang nguồn 3

Định nghĩa phân loại và đánh giá trạng thái động kinh

Theo mục đích của những hướng dẫn này, SE được định nghĩa là 5 phút trở lên của (i) hoạt động động kinh liên tục trên lâm sàng và/hoặc điện não đồ hoặc (ii) hoạt động co giật tái phát mà không hồi phục (trở lại thời điểm ban đầu) giữa các cơn động kinh. Định nghĩa này được chấp nhận vì những lý do sau: • Hầu hết các cơn động kinh trên lâm sàng và điện não đồ kéo dài dưới 5 phút và các cơn động kinh kéo dài hơn thường không dừng lại một cách tự nhiên [7-10]. • Dữ liệu trên động vật gợi ý rằng tổn thương thần kinh vĩnh viễn [11] và tình trạng kháng thuốc [12-14] có thể xảy ra trước khi trôi qua định nghĩa truyền thống về 30 phút hoạt động co giật liên tục.

• Gần đây hơn, các chuyên gia đã đề xuất một định nghĩa sửa đổi về SE bao gồm các cơn động kinh kéo dài 5 phút hoặc lâu hơn [8, 12, 15-19], mặc dù vẫn còn một số tranh cãi [1, 20, 21]. Là bằng chứng thêm

về sự tranh cãi trong việc xác định SE, một số tác giả đã dán nhãn các cơn động kinh kéo dài ít nhất 5 phút là "trạng thái động kinh sắp xảy ra" [12] "báo trước tình trạng" hoặc "trạng thái động kinh sớm."

Tuy nhiên, định nghĩa sửa đổi này về SE được xây dựng dựa trên sự thừa nhận rằng điều trị cấp cứu là điều tối quan trọng ở những bệnh nhân có hoạt động co giật kéo dài [12, 19]. Trạng thái động kinh có thể được phân loại theo dấu hiệu học, thời gian và nguyên nhân cơ bản. Với mục đích của những hướng dẫn này, chúng tôi đang tập trung vào SE co giật, không co giật và kháng trị.

Trạng thái động kinh co giật

- Được định nghĩa là cơn co giật có liên quan đến sự giật nhịp nhàn của các chi. - Các dấu hiệu đặc trưng của trạng thái động kinh toàn thể (GCSE): • Co cứng co giật toàn thân ở các chi • Suy giảm trạng thái tâm thần (hôn mê, hôn mê, lú lẫn) • Có thể có các dấu hiệu thần kinh khu trú trong giai đoạn sau cơn co giật (ví dụ liệt Todd, dấu hiệu thần kinh tạm thời kéo dài vài giờ đến vài ngày sau cơn động kinh) - trạng thái động kinh vận động khu trú và động kinh một phần liên tục không được đưa vào định nghĩa này.

Trạng thái động kinh không co giật (NCSE)

- Được định nghĩa là hoạt động co giật nhìn thấy trên điện não đồ (EEG) mà không có biểu hiện lâm sàng liên quan đến GCSE. - Hai kiểu hình khá khác biệt của NCSE đã được mô tả: (1) bệnh nhân "lú lẫn lang thang" đến khoa cấp cứu với tiên lượng tương đối tốt [24] hoặc hội chứng động kinh mãn tính [25] hoặc, (2) bệnh nhân bị bệnh cấp tính với tình trạng tâm thần suy giảm nghiêm trọng, có hoặc không có cử động vận động tinh vi (ví dụ: co giật cơ nhịp nhàn hoặc lệch mắt trương lực thường xảy ra trong bối cảnh chấn thương não cấp tính) [15, 25-29]. Thuật ngữ này cũng đã được dán nhãn là "trạng thái tinh tế" [12 30].

• Vì mục đích của những hướng dẫn này, chúng tôi sẽ tập trung vào bệnh nhân bị bệnh cấp tính có tình trạng suy giảm tâm thần. Loại SE này thường xảy ra sau GCSE không được kiểm soát và thường gặp trong môi trường chăm sóc đặc biệt. - Phổ triệu chứng của cơn động kinh không co giật rất khác nhau [31, 32]. • Các triệu chứng tiêu cực bao gồm chán ăn, mất ngôn ngữ/câm, mất trí nhớ, căng trương lực, hôn mê, lú lẫn, thờ ơ và nhìn chằm chằm. • Các triệu chứng tích cực bao gồm kích động/hung hăng, tự động, chớp mắt, khóc, mê sảng, ảo tưởng, nói lặp lại, co giật cơ mặt, cười, buồn nôn/nôn, rung giật nhãn cầu/lech mắt, kiên trì, rối loạn tâm thần và run rẩy.

Trạng thái động kinh kháng trị (RSE)

- Bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ điều trị chuẩn cho trạng thái động kinh được coi là mắc RSE [32]. Vì mục đích của những hướng dẫn này, những bệnh nhân tiếp tục bị co giật trên lâm sàng hoặc điện não đồ sau khi nhận đủ liều thuốc benzodiazepine ban đầu, sau đó dùng thuốc chống động kinh được chấp nhận thứ hai (AED) sẽ được coi là kháng trị. - Hiện còn nhiều tranh cãi về định nghĩa RSE, bao gồm: • Số lượng bệnh nhân sử dụng AED cần phải thất bại. Hầu hết các chuyên gia đều đồng ý rằng bệnh nhân nên được xem xét điều trị RSE sau khi thất bại với việc dùng benzodiazepine ban đầu được định lượng đầy đủ và một AED.

• Thời gian SE sau khi bắt đầu điều trị. Hầu hết các chuyên gia không còn coi thời gian là tiêu chí để phân loại RSE.

Table 2 Potential underlying etiology

Acute processes [8, 12]
Metabolic disturbances: electrolyte abnormalities, hypoglycemia, renal failure
Sepsis
Central nervous system infection: meningitis, encephalitis, abscess
Stroke: ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, cerebral sinus thrombosis
Head trauma with or without epidural or subdural hematoma
Drug issues
Drug toxicity
Withdrawal from opioid, benzodiazepine, barbiturate, or alcohol
Non-compliance with AEDs
Hypoxia, cardiac arrest
Hypertensive encephalopathy, posterior reversible encephalopathy syndrome
Autoimmune encephalitis (i.e., anti-NMDA receptor antibodies, anti-VGKC complex antibodies), paraneoplastic syndromes
Chronic processes
Preexisting epilepsy: breakthrough seizures or discontinuation of AEDs
Chronic ethanol abuse in setting of ethanol intoxication or withdrawal
CNS tumors
Remote CNS pathology (e.g., stroke, abscess, TBI, cortical dysplasia)
Special considerations in children
Acute symptomatic SE is more frequent in younger children with SE [33]
Prolonged febrile seizures are the most frequent cause of SE in children [34]
CNS infections, especially bacterial meningitis, inborn errors of metabolism, and ingestion are frequent causes of SE [34, 35]

AED antiepileptic drug; CNS central nervous system; NMDA N-methyl-D-aspartic acid; SE status epilepticus; TBI traumatic brain injury; VGKC voltage-gated potassium channel

Table 3 Suggested diagnostic work-up [21]

The steps included in the diagnostic work-up should be completed as soon as possible and occur simultaneously and in parallel with treatment.
All patients
1. Fingertick glucose
2. Monitor vital signs.
3. Head computed tomography (CT) scan (appropriate for most cases)
4. Order laboratory test: blood glucose, complete blood count, basic metabolic panel, calcium (total and ionized), magnesium, AED levels.
5. Continuous electroencephalograph (EEG) monitoring
Consider based on clinical presentation
1. Brain magnetic resonance imaging (MRI)
2. Lumbar puncture (LP)
3. Comprehensive toxicology panel including toxins that frequently cause seizures (i.e. isoniazid, tricyclic antidepressants, theophylline, cocaine, sympathomimetics, alcohol, organophosphates, and cyclosporine)
4. Other laboratory tests: liver function tests, serial troponins, type and hold, coagulation studies, arterial blood gas, AED levels, toxicology screen (urine and blood), and inborn errors of metabolism

AED antiepileptic drug

The etiology, diagnostic work-up, and prognosis for patients with SE are summarized in Tables 2, 3, and 4.

Summary Recommendations for SE Definition and Classification

- SE should be defined as 5 min or more of continuous clinical and/or electrographic seizure activity or

- recurrent seizure activity without recovery between seizures (*strong recommendations, moderate quality*).
- SE should be classified as either convulsive SE (convulsions that are associated with rhythmic jerking of the extremities) or non-convulsive SE (seizure activity seen on EEG without the clinical findings associated with convulsive SE) (*strong recommendation, high quality*).

Ảnh bảng gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

Nguyên nhân, chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân mắc SE được tóm tắt trong Bảng 2, 3 và 4.

Tóm tắt khuyến cáo về định nghĩa và phân loại trạng thái động kinh

- SE phải được định nghĩa là hoạt động co giật trên lâm sàng và/hoặc EEG liên tục kéo dài 5 phút trở lên hoặc hoạt động co giật tái phát mà không hồi phục giữa các cơn (khuyến cáo mạnh, chất lượng vừa phải).
- SE nên được phân loại là SE co giật (co giật có liên quan đến giật nhịp nhàn ở các chi) hoặc SE không co giật (hoạt động co giật nhìn thấy trên điện não đồ mà không có biểu hiện lâm sàng liên quan đến SE co giật) (khuyến cáo mạnh, chất lượng cao).

Bảng 2 Các căn nguyên tiềm ẩn

Các quá trình cấp tính [8, 12] Rối loạn chuyển hóa: bất thường điện giải, hạ đường huyết, suy thận Nhiễm trùng huyết Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương: viêm màng não, viêm não, áp xe Đột quy: đột quy do thiếu máu cục bộ, xuất huyết nội sọ, xuất huyết dưới nhện, huyết khối xoang não Chấn thương đầu có hoặc không có tụ máu ngoài màng cứng hoặc dưới màng cứng Các vấn đề về thuốc Độc tính của thuốc Cai thuốc opioid, benzodiazepine, barbiturate hoặc rượu Không tuân thủ AED Thiếu oxy, ngừng tim Bệnh não tăng huyết áp, hội chứng bệnh não hồi phục sau Viêm não tự miễn (tức là kháng thể kháng thụ thể NMDA, kháng thể phức hợp kháng VGKC), hội chứng cận ung thư Quá trình mãn tính Động kinh trước đó: co giật đột ngột hoặc ngừng AED. Lạm dụng ethanol mãn tính trong bối cảnh nhiễm độc hoặc cai nghiện ethanol Các khối u thần kinh trung ương Bệnh lý thần kinh trung ương từ xa (ví dụ, đột quy, áp xe, TBI, loạn sản vỏ não)

Những cân nhắc đặc biệt ở trẻ em SE có triệu chứng cấp tính thường gặp hơn ở trẻ nhỏ mắc SE [33] co giật do sốt kéo dài là nguyên nhân thường gặp nhất gây ra SE ở trẻ em [34] Nhiễm trùng thần kinh trung ương, đặc biệt là viêm màng não do vi khuẩn, các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh và uống phải là những nguyên nhân thường gặp của SE [34, 35] Thuốc chống động kinh AED; hệ thống thần kinh trung ương CNS; Axit NMDA N-metyl-D-aspartic; trạng thái động kinh SE; Chấn thương sọ não do TBI; Kênh kali điều khiển điện áp VGKC

Bảng 3 Đánh giá chẩn đoán được đề xuất [21]

Các bước trong quá trình chẩn đoán phải được hoàn thành càng sớm càng tốt và diễn ra đồng thời, song song với việc điều trị. Tất cả bệnh nhân 1. Đường huyết đầu ngón tay 2. Theo dõi dấu hiệu sinh tồn. 3. Chụp cắt lớp vi tính đầu (CT) (phù hợp với hầu hết các trường hợp)

4. Yêu cầu xét nghiệm: đường huyết, dạng bào chế máu toàn phần, bảng chuyển hóa cơ bản, canxi (tổng và ion hóa), magie, nồng độ AED. 5. Theo dõi điện não đồ (EEG) liên tục Xem xét dựa trên biểu hiện lâm sàng 1. Chụp cộng hưởng từ não (MRI)

2. Chọc dò tủy sống (LP) 3. Xét nghiệm độc chất toàn diện bao gồm các chất độc thường gây co giật (tức là isoniazid, thuốc chống trầm cảm ba vòng, theophylline, cocaine, thuốc kích thích giao cảm, rượu, organophosphate và cyclosporine)

4. Các xét nghiệm khác: xét nghiệm chức năng gan, troponin nối tiếp, loại và giữ, nghiền cứu đông máu, khí máu động mạch, nồng độ AED, sàng lọc độc tính (nước tiểu và máu) và các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh Thuốc chống động kinh AED

Trang nguồn 5

Neurocrit Care
Table 4 Prognosis
<i>Convulsive status epilepticus</i>
Mortality
At hospital discharge: 9–21 % [19, 36–38]
At 30 days: 19–27 % [30, 39, 40]
At 90 days: 19 % [41]
Standardized 10-year mortality ratio: 2.8 in general population [42]
In children, the mortality ranges from 3 to 11 % in retrospective series [43]. In a prospective study, the mortality was 3 % [34]
Morbidity
Severe neurological or cognitive sequelae: 11–16 % [19, 44–46]
Deterioration in functional status 23–26 % [19, 36, 38]
At 90 days after SE, 39 % had marked functional impairment (glasgow outcome scale score 2–4) and 43 % had good recovery (glasgow outcome scale score 5) [41]
Factors associated with poor outcome after GCSE
Underlying etiology, de novo development of SE in hospitalized patients, older age, impairment of consciousness, duration of seizures, at onset focal neurological signs, and the presence of medical complications [36, 37, 40, 41, 47–49]
Mortality rate is higher (61 %) when SE develops de novo in hospitalized patients [49]
In patients with adequate therapy, the mortality rate may be as low as 8 % while it may be as high as 45 % in those with insufficient therapy (insufficient dose given, wrong route of administration, unnecessary delay between treatments, inadequate ventilation, medical complications, or lack of EEG monitoring to guide treatment) [47]. Adherence to a treatment protocol was associated with better seizure control and shorter ICU and hospital length of stay [50]
<i>Nonconvulsive status epilepticus</i>
Mortality
At hospital discharge: 18–52 % [51–53]
At 30 days: 65 % [30]
Factors associated with poor outcome after NCSE:
Underlying etiology, severe mental status impairment, longer seizure duration [28, 51, 53, 54]
For patients diagnosed within 30 min of seizure onset, mortality was 36 % compared with 75 % for those patients diagnosed ≥24 h after seizure onset seizures [51]
Patients with NCSE treated and resolved within 10 h had 10 % mortality vs. 85 % mortality if seizures continued longer than 20 h [51]
Mortality at hospital discharge in NCSE was 27 % vs. 3 % comparing patients with vs. without known acute medical cause [53]
<i>Refractory status epilepticus</i>
Mortality
At hospital discharge: 23–61 % [26–28, 38, 55–67]
At 3 months: 39 % in RCT comparing propofol with barbiturate infusions [68]
In children with RSE, the mortality rate was very low [69] to 32 % [70], but greatest in those with acute symptomatic SE [70, 71]
In a meta-analysis of RSE in children, the mortality rate was 20 % in symptomatic SE and 4 % in idiopathic SE [72]
Morbidity
Return to functional baseline is more likely for SE patients than for RSE patients [66] and was seen in 39 % of RSE patients at 3 months [68].
At hospital discharge among 13 survivors: 23 % vegetative state, 62 % severely disabled, 15 % independent but moderately disabled [28, 73]. Post-SE epilepsy may be seen more frequently in long-term survivors with RSE than in those with non-refractory SE (88 % vs. 22 %) [65]
In children with RSE, a new deficit occurred in 36 and 32 % returned to baseline [70]. Motor and visual deficits may be seen at 1 year after SE [69]. However, no child with acute symptomatic RSE returned to baseline [71] and the morbidity and mortality is highest in those with symptomatic SE or a progressive encephalopathy [34, 74]
Factors associated with poor outcome after RSE:
Underlying etiology, older age (e.g., >50 years), long seizure duration, and high Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-2 (APACHE-2) scale scores [51, 63, 67, 75]
Recently one study reported that after correcting for underlying etiology, coma, and type of SE seizure, duration was not associated with outcome [64]

EEG electroencephalogram; GCSE generalized convulsive status epilepticus; NCSE nonconvulsive status epilepticus; ICU intensive care unit; RCT randomized clinical trial; RSE refractory status epilepticus; SE status epilepticus

Ảnh bảng gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

Bảng 4 Tiên lượng

Trạng thái động kinh co giật Tỷ lệ tử vong Khi xuất viện: 9-21 % [19, 36-38] Sau 30 ngày: 19-27 % [30, 39, 40] Sau 90 ngày: 19 % [41] Tỷ lệ tử vong trong 10 năm chuẩn hóa: 2,8 ở dân số nói chung [42] Ở trẻ em, tỷ lệ tử vong dao động từ 3 đến 11 % ở loạt hồi tưởng [43]. Trong một nghiên cứu tiền cứu, tỷ lệ tử vong là 3 % [34] Bệnh tật Di chứng nghiêm trọng về thần kinh hoặc nhận thức: 11-16 % [19, 44-46] Tình trạng chức năng bị suy giảm 23-26 % [19, 36, 38] Vào 90 ngày sau SE, 39 % bị suy giảm chức năng rõ rệt (thang điểm kết quả Glasgow 2-4) và 43 % hồi phục tốt (thang điểm kết quả Glasgow 5) [41] Các yếu tố liên quan đến kết quả kém sau GCSE Nguyên nhân cơ bản, sự phát triển mới của SE ở bệnh

nhân nhập viện, tuổi già, suy giảm ý thức, thời gian của cơn động kinh, các dấu hiệu thần kinh khu trú khi khởi phát và sự hiện diện của các biến chứng y khoa [36, 37, 40, 41, 47-49]

Tỷ lệ tử vong cao hơn (61%) khi SE phát triển mới ở bệnh nhân nhập viện [49] Ở những bệnh nhân được điều trị đầy đủ, tỷ lệ tử vong có thể thấp tới 8% trong khi có thể lên tới 45% ở những người không điều trị đủ liều (cho không đủ liều, dùng sai đường dùng, trì hoãn không cần thiết giữa các lần điều trị, thông khí không đầy đủ, biến chứng y tế hoặc thiếu theo dõi điện não đồ để hướng dẫn điều trị) [47]. Việc tuân thủ phác đồ điều trị có liên quan đến việc kiểm soát cơn động kinh tốt hơn và thời gian nằm viện và ICU ngắn hơn [50] Động kinh ở trạng thái không co giật Tỷ lệ tử vong Khi xuất viện: 18-52 % [51-53] Sau 30 ngày: 65 % [30] Các yếu tố liên quan đến kết quả kém sau NCSE: Nguyên nhân cơ bản, suy giảm trạng thái tâm thần nghiêm trọng, thời gian co giật dài hơn [28, 51, 53, 54] Đối với bệnh nhân được chẩn đoán trong vòng 30 phút kể từ khi khởi phát cơn động kinh, tỷ lệ tử vong là 36% so với 75% ở những bệnh nhân được chẩn đoán C24 giờ sau đó.

co giật khởi phát co giật [51] Bệnh nhân NCSE được điều trị và giải quyết trong vòng 10 giờ có tỷ lệ tử vong 10 % so với 85 % tử vong nếu cơn động kinh tiếp tục kéo dài hơn 20 giờ [51] Tỷ lệ tử vong khi xuất viện ở NCSE là 27 % so với 3 % so sánh bệnh nhân có và không có nguyên nhân bệnh lý cấp tính [53] trạng thái động kinh kháng trị Tỷ lệ tử vong Khi xuất viện: 23-61 % [26-28, 38, 55-67] Sau 3 tháng: 39 % trong RCT so sánh propofol với truyền barbiturat [68] Ở trẻ em mắc RSE, tỷ lệ tử vong rất thấp [69] tới 2% [70], nhưng cao nhất ở những trẻ có SE có triệu chứng cấp tính [70, 71] Trong một phân tích tổng hợp về RSE ở trẻ em, tỷ lệ tử vong là 20% ở SE có triệu chứng và 4% ở bệnh nhân SE vô căn [72] Tỷ lệ mắc bệnh Khả năng trở lại mức cơ bản về chức năng ở bệnh nhân SE cao hơn so với bệnh nhân RSE [66] và được thấy ở 39% bệnh nhân RSE sau 3 tháng [68].

Khi xuất viện trong số 13 người sống sót: 23 % ở trạng thái thực vật, 62 % tàn tật nặng, 15 % độc lập nhưng tàn tật vừa phải [28, 73]. Động kinh sau SE có thể gặp thường xuyên hơn ở những người mắc RSE sống sót lâu dài so với những người mắc SE không kháng trị (88 % so với 22 %)

[65] Ở trẻ em mắc RSE, mức thâm hụt mới xảy ra ở 36 và 32% trở về mức cơ bản [70]. Những khiếm khuyết về vận động và thị giác có thể được nhận thấy vào thời điểm 1 năm sau SE [69]. Tuy nhiên, không có trẻ nào mắc RSE có triệu chứng cấp tính quay trở lại mức cơ bản [71] và tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao nhất ở những trẻ mắc SE có triệu chứng hoặc bệnh não tiến triển [34, 74] Các yếu tố liên quan đến kết quả kém sau RSE: Nguyên nhân cơ bản, tuổi lớn hơn (ví dụ: >50 tuổi), thời gian co giật kéo dài và điểm số trong thang điểm Đánh giá Sinh lý Cấp tính và Sức khỏe Mãn tính-2 (APACHE-2) cao [51, 63, 67, 75] Gần đây, một nghiên cứu đã báo cáo rằng sau khi điều chỉnh nguyên nhân cơ bản, tình trạng hôn mê và loại cơn động kinh SE, thời gian không liên quan đến kết quả [64] điện não đồ EEG; GCSE trạng thái động kinh co giật tổng quát; trạng thái động kinh không co giật NCSE; Đơn vị chăm sóc đặc biệt ICU; Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên RCT; trạng thái động kinh kháng trị RSE; trạng thái động kinh SE

Trang nguồn 6

3. Refractory SE should be defined as SE that does not respond to the standard treatment regimens, such as an initial benzodiazepine followed by another AED (*strong recommendations, moderate quality*).
4. The etiology of SE should be diagnosed and treated as soon as possible (*strong recommendation, high quality*).

Treatment of SE

The principal goal of treatment is to emergently stop both clinical and electrographic seizure activity. The initial

treatment strategy includes simultaneous assessment and management of airway, breathing, and circulation (obtain IV access, administer O₂, and secure the airway as needed), seizure abortive drug treatment (i.e., benzodiazepine), screening for the underlying cause of SE, and immediate treatment of life-threatening causes of SE (e.g., meningitis, intracranial mass lesion).

The treatment of status epilepticus should include the appropriate elements of critical care as outlined in Table 5. Treatment of SE should mirror other resuscitation approaches with direct, close supervision of the patient by a treatment team including a physician and nurse. Elements

Table 5 Critical care treatment outline for convulsive and non-convulsive SE that should be completed prior or upon arrival to the intensive care unit (Note: timing is merely a guide as all interventions should be done as soon as possible.)

Critical care treatment	Timing (minutes post seizure onset)	Goals	Rationale/references
Non-invasive airway protection and gas exchange with head positioning	Immediate (0–2 min)	Maintain airway patency, avoid snoring, administer O ₂	[40, 76–79]
Intubation (if airway/gas exchange compromised or elevated ICP suspected)	Immediate (0–10 min)	Establish secure oxygenation and ventilation	Expert opinion
Vital signs: O ₂ saturation, BP, HR	Immediate (0–2 min)	Establish and support baseline vital signs	[80–81]
Vasopressor support of BP if SBP <90 mmHg or MAP <70	Immediate (5–15 min)	Support CPP	Expert opinion
Finger stick blood glucose	Immediate (0–2 min)	Diagnose hypoglycemia	
Peripheral IV access	Immediate (0–5 min)	Establish medication route	[80–82]
1. Emergent initial AED therapy (i.e. benzodiazepine)		1. Stop seizure	
2. Fluid resuscitation		2. Establish euolemia	
3. Nutrient resuscitation (thiamine given before dextrose; dextrose)		3. Reverse thiamine deficiency, treat hypoglycemia	
Urgent SE control therapy with AED	Immediate after initial AED given (5–10 min)	Stop seizure	[80–82]
Neurologic exam	Urgent (5–10 min)	Evaluate for mass lesion, acute intracranial process	Expert opinion
Triage lab test panel (see Table 2)	Immediate (5 min)	Diagnose life threatening metabolic condition	Expert opinion
Refractory SE treatment	Urgent (20–60 min after 2nd AED)	Stop seizures; treatment strategies based on individual patient response and AED concentrations (if applicable)	Expert opinion
Urinary catheter	Urgent (0–60 min)	Evaluate systemic circulation	Expert opinion
Continuous EEG	Urgent (15–60 min)	Evaluate for NCSE if not waking up after clinically obvious seizures cease	[50, 73, 75]
Diagnostic testing (selection depends on clinical presentation)	Urgent (0–60 min)	Evaluate for mass lesions, meningitis, encephalitis	Expert opinion
CT			
LP			
MRI			
Intracranial pressure monitoring (depending on clinical presentation)	Urgent (0–60 min of imaging diagnosis)	Measure and control ICP	Expert opinion

AED antiepileptic drug; BP blood pressure; CPP cerebral perfusion pressure; CT computed tomography; EEG electroencephalogram; HR heart rate; ICP intracranial pressure; LP lumbar puncture; MAP mean arterial pressure; MRI magnetic resonance imaging; SBP systolic blood pressure

Ảnh bìa gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

3. SE kháng trị nên được định nghĩa là SE không đáp ứng với phác đồ điều trị tiêu chuẩn, chẳng hạn như dùng benzodiazepine ban đầu, sau đó là một AED khác (khuyến cáo mạnh, chất lượng vừa phải). 4. Nguyên nhân của SE cần được chẩn đoán và điều trị càng sớm càng tốt (khuyến cáo mạnh, chất lượng cao).

Điều trị trạng thái động kinh

Mục tiêu chính của điều trị là ngừng khẩn cấp cả hoạt động động kinh trên lâm sàng và điện não đồ. Chiến lược điều trị ban đầu bao gồm đánh giá và quản lý đồng thời đường thở, nhịp thở và tuần hoàn (tiếp cận IV, cung cấp O₂ và bảo vệ

đường thở khi cần thiết), điều trị bằng thuốc cắt cơn (ví dụ: benzodiazepine), sàng lọc nguyên nhân cơ bản của SE và điều trị ngay lập tức các nguyên nhân đe dọa tính mạng của SE (ví dụ: viêm màng não, tổn thương khối nội sọ).

Việc điều trị trạng thái động kinh nên bao gồm các yếu tố thích hợp của chăm sóc tích cực như được nêu trong Bảng 5. Điều trị SE nên phản ánh các phương pháp hồi sức khác với sự giám sát trực tiếp, chặt chẽ của bệnh nhân bởi nhóm điều trị bao gồm bác sĩ và y tá. Yếu tố

Bảng 5 Kế hoạch xử trí hồi sức tích cực cho trạng thái động kinh co giật và không co giật trước hoặc ngay khi vào đơn vị hồi sức tích cực

đơn vị (Lưu ý: thời gian chỉ là hướng dẫn vì tất cả các biện pháp can thiệp nên được thực hiện càng sớm càng tốt.) Điều trị chăm sóc quan trọng Thời gian (phút sau khi khởi phát cơn động kinh) Mục tiêu Cơ sở lý luận/tài liệu tham khảo Bảo vệ đường thở không xâm lấn và trao đổi khí bằng cách định vị đầu Ngay lập tức (0-2 phút) Duy trì thông thoáng đường thở, tránh ngáy, cho O₂ [40, 76-79] Đặt nội khí quản (nếu nghi ngờ ICP đường thở/trao đổi khí bị tổn thương hoặc tăng)

Ngay lập tức (0-10 phút) Thiết lập oxy hóa và thông khí an toàn Ý kiến chuyên gia Dấu hiệu sinh tồn: Độ bão hòa O₂, HA, HR Ngay lập tức (0-2 phút) Thiết lập và hỗ trợ các dấu hiệu sinh tồn cơ bản [80-81] Hỗ trợ thuốc vận mạch HA nếu SBP <90 mmHg hoặc MAP <70 Ngay lập tức (5-15 phút) Hỗ trợ CPP Ý kiến chuyên gia Đường huyết dính ngón tay Ngay lập tức (0-2 phút) Chẩn đoán hạ đường huyết Truy cập IV ngoại biên Ngay lập tức (0-5 phút) Thiết lập lộ trình dùng thuốc [80-82] 1. Liệu pháp AED ban đầu cấp cứu (tức là benzodiazepine)

1. Ngừng co giật 2. Hồi sức truyền dịch 2. Thiết lập thể tích bình thường 3. Hồi sức dinh dưỡng (thiamine trước dextrose; dextrose) 3. Đảo ngược tình trạng thiếu thiamine, điều trị hạ đường huyết Điều trị kiểm soát SE khẩn cấp bằng AED Ngay lập tức sau khi dùng AED ban đầu (5-10 phút) Ngừng co giật [80-82] Khám thần kinh Khẩn cấp (5-10 phút) Đánh giá tổn thương khối, quá trình nội sọ cấp tính Ý kiến chuyên gia Hội đồng xét nghiệm phân loại (xem Bảng 2) Ngay lập tức (5 phút) Chẩn đoán tình trạng chuyển hóa đe dọa tính mạng Ý kiến chuyên gia Điều trị SE kháng trị Khẩn cấp (20-60 phút sau AED thứ 2)

Ngừng co giật; chiến lược điều trị dựa trên phản ứng của từng bệnh nhân và nồng độ AED (nếu có) Ý kiến chuyên gia Ông thông tiểu Khẩn cấp (0-60 phút) Đánh giá tuần hoàn hệ thống Ý kiến chuyên gia EEG liên tục Khẩn cấp (15-60 phút) Đánh giá NCSE nếu không tỉnh dậy sau khi cơn động kinh rõ ràng trên lâm sàng chấm dứt [50, 73, 75] Xét nghiệm chẩn đoán (lựa chọn tùy thuộc vào biểu hiện lâm sàng)

Khẩn cấp (0-60 phút) Đánh giá các tổn thương khối, viêm màng não, viêm não Ý kiến chuyên gia CT LP MRI Theo dõi áp lực nội sọ (tùy theo biểu hiện lâm sàng) Khẩn cấp (0-60 phút chẩn đoán hình ảnh) Đo và kiểm soát ICP Ý kiến chuyên gia Thuốc chống động kinh AED; BP huyết áp; Áp lực tưới máu não CPP; chụp cắt lớp vi tính CT; điện não đồ EEG; HR nhịp tim; áp lực nội sọ ICP; chọc dò thất lưng LP; MAP huyết áp động mạch trung bình; chụp cộng hưởng từ MRI; Huyết áp tâm thu SBP

Trang nguồn 7

về hồi sức bao gồm bảo vệ đường thở, hồi sức huyết động và đường truyền tĩnh mạch được phác thảo. Ban đầu, việc bảo vệ đường thở có thể được tạo điều kiện thuận lợi bằng các phương pháp không xâm lấn cần thận, nhưng nên đặt nội khí quản sớm nếu cần dùng AED tiềm tĩnh mạch liên tục. Việc điều trị tiếp theo nên được hướng dẫn bởi đánh giá chẩn đoán, như đã thảo luận trước đó. Khi đã xác định rằng SE được kiểm soát và các dấu hiệu sinh tồn ổn định, các nghiên cứu chẩn đoán cụ thể có thể được thực hiện. Những nghiên cứu chẩn đoán này được lựa chọn tùy thuộc vào lịch sử và khám thực thể của bệnh nhân. Không phải mọi nghiên cứu chẩn đoán đều được yêu cầu ở mọi bệnh nhân. Ví dụ, chọc dò tủy sống thường là cần thiết nếu có bất kỳ nghi ngờ nào về nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương (CNS), nhưng có thể không cần thiết nếu không nghi ngờ viêm màng não, đặc biệt ở những bệnh nhân không tuân thủ AED. Nếu bệnh nhân hiện đang được điều trị bằng AED, nồng độ thuốc sẽ

được kiểm tra và thu thập lịch sử liên quan đến việc tuân thủ. Cần tiến hành sàng lọc độc tính toàn diện nếu không có nguyên nhân rõ ràng đối với SE. Xét nghiệm độc tính cụ thể nên được thực hiện nếu bệnh sử hoặc khám thực thể cho thấy một loại độc tố cụ thể. Quản lý chăm sóc tích cực bổ sung có thể áp dụng cho những bệnh nhân nghi ngờ tăng áp lực nội sọ và/hoặc hiệu ứng khối. Việc điều trị SE, theo quy ước, diễn ra theo từng giai đoạn. Theo truyền thống, các giai đoạn này được gọi là dòng 1, 2, 3 và 4, không phản ánh nhu cầu cấp thiết về kiểm soát SE. Do đó, những hướng dẫn này đã sửa đổi mô hình điều trị SE truyền thống thành liệu pháp ban đầu cấp cứu, liệu pháp kiểm soát khẩn cấp và liệu pháp kháng trị. Bệnh nhân SE kháng trị với liệu pháp ban đầu có thể được điều trị tốt nhất ở các trung tâm có kinh nghiệm và số lượng lớn.

Việc kiểm soát dứt điểm SE phải được thiết lập trong vòng 60 phút kể từ khi khởi phát. Tất cả các bệnh nhân biểu hiện SE sẽ cần điều trị AED ban đầu cấp cứu (tức là bước 1) và điều trị AED kiểm soát khẩn cấp (tức là bước 2) bên cạnh liệu pháp duy trì AED, ngay cả khi SE được kiểm soát ngay lập tức. Theo định nghĩa, liệu pháp SE kháng trị (tức là dòng thứ 3 và thứ 4) được dành riêng cho những người không thực hiện được 2 AED đầu tiên. Nếu SE gây ra rối loạn chuyển hóa (ví dụ hạ đường huyết), rối loạn chuyển hóa cơ bản cần được điều chỉnh, trong trường hợp đó có thể cần hoặc không cần điều trị duy trì.

Dưới đây là một phương pháp điều trị theo kinh nghiệm cho SE. Do còn ít dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát liên quan đến việc điều trị SE, ủy ban soạn thảo đã khảo sát một nhóm chuyên gia SE quốc tế chọn lọc để bổ sung các khuyến cáo điều trị được trình bày trong hướng dẫn này. Các chi tiết cụ thể của cuộc khảo sát này sẽ được công bố riêng. Cần phải thừa nhận rằng mặc dù việc điều trị được thực hiện theo từng giai đoạn, việc điều trị là một quá trình liên tục và việc chấm dứt khẩn cấp hoạt động động kinh là mục tiêu trong từng giai đoạn.

Điều trị ban đầu cấp cứu

Mặc dù nhiều AED đã được nghiên cứu như liệu pháp đầu tay cho SE, nhưng bằng chứng hỗ trợ và các chuyên gia đồng ý rằng các thuốc benzodiazepin nên là tác nhân được lựa chọn để điều trị ban đầu cấp cứu. Khi có nhân viên chăm sóc sức khỏe có tay nghề cao, tiêm tĩnh mạch (IV) được ưu tiên hơn. Tuy nhiên, các thuốc benzodiazepin có thể được dùng qua đường tiêm bắp (IM), trực tràng, mũi hoặc qua miệng khi liệu pháp IV không khả thi. Đối với liệu pháp tiêm tĩnh mạch, lorazepam là thuốc được ưu tiên; midazolam được ưu tiên dùng trong liệu pháp tiêm bắp (và cũng có thể dùng qua đường mũi hoặc đường má); và diazepam được ưu tiên dùng qua đường trực tràng (Bảng 6). Các nghiên cứu có kiểm soát đã đánh giá lorazepam so với diazepam, phenobarbital, phenytoin và IM midazolam, [19, 30, 83, 84].

Midazolam tiêm bắp ít nhất cũng có hiệu quả như lorazepam tiêm tĩnh mạch ở bệnh nhân SE trước nhập viện [84]. Mặc dù có thể có những lo ngại về việc sử dụng thuốc benzodiazepin cho bệnh nhân không đặt nội khí quản, nhưng điều này có thể ít liên quan hơn ở những bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh trạng thái động kinh không co giật trong bối cảnh chấn thương thần kinh, những người có thể đã được đặt nội khí quản hoặc cần đặt nội khí quản. Clonazepam cũng đã được nghiên cứu để điều trị SE, nhưng nó không được sử dụng thường xuyên ở Hoa Kỳ do thiếu dạng bào chế tiêm tĩnh mạch [85, 86].

Nên cung cấp điều trị hỗ trợ như đề xuất trong Bảng 5 vì việc sử dụng nhanh các thuốc benzodiazepin có thể gây suy hô hấp và hạ huyết áp. Tuy nhiên, trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng, suy hô hấp ít gặp hơn ở những người được điều trị bằng thuốc benzodiazepin cho GCSE so với những người dùng giả dược [19]. Các khuyến cáo và cân nhắc về liều lượng của tất cả các loại thuốc điều trị AED được nêu trong Bảng 7. Xin lưu ý rằng không có các thử nghiệm có đối chứng để xác định khoảng liều tối ưu để điều trị SE; do đó, tất cả các liều AED đều dựa trên dữ liệu quan sát và ý kiến chuyên gia.

Liều dùng trong thực hành lâm sàng có thể cao hơn liều được liệt kê trong bảng và nên được điều chỉnh theo kết quả lâm sàng và điện não đồ. Hơn nữa, việc truyền phenytoin và fosphenytoin nên được thực hiện khi theo dõi tim, do tăng nguy cơ kéo dài QT và rối loạn nhịp tim [170].

Điều trị kiểm soát khẩn cấp

Cần phải kiểm soát khẩn cấp điều trị AED sau khi sử dụng các thuốc benzodiazepin tác dụng ngắn ở tất cả các bệnh nhân có SE, trừ khi nguyên nhân trực tiếp của SE được biết và được điều trị dứt điểm (ví dụ: hạ đường huyết nặng). Có hai mục tiêu tiềm năng của liệu pháp kiểm soát khẩn cấp. Đối với những bệnh nhân đáp ứng với liệu pháp điều trị ban đầu khẩn cấp và giải quyết hoàn toàn SE, mục tiêu là nhanh chóng đạt được mức độ điều trị của AED và

Table 6 Treatment recommendations for SE

Treatment	Class/level of evidence	References
Emergent treatment		
Lorazepam	Class I, level A	[19, 30, 52, 83, 87–98]
Midazolam	Class I, level A	[84, 99–108]
Diazepam	Class IIa, level A	[30, 87, 90, 95, 97–105, 107, 109–114]
Phenytoin/fosphenytoin	Class IIb, level A	[30, 87, 94, 115–119]
Phenobarbital	Class IIb, level A	[30, 87, 114]
Valproate sodium	Class IIb, level A	[116, 117, 120–122]
Levetiracetam	Class IIb, level C	[119, 123–130]
Urgent treatment		
Valproate sodium	Class IIa, level A	[117, 120–122, 131–136]
Phenytoin/fosphenytoin	Class IIa, level B	[30, 87, 97, 107, 114, 115, 117, 119, 132, 133, 137]
Midazolam (continuous infusion)	Class IIb, level B	[106]
Phenobarbital	Class IIb, level C	[138, 139]
Levetiracetam	Class IIb, level C	[119, 123, 125–127, 129, 133, 140, 141]
Refractory treatment		
Midazolam	Class IIa, level B	[28, 106–108, 142–150]
Propofol	Class IIb, level B	[26, 36, 62, 66, 68, 144, 151–155]
Pentobarbital/thiopental	Class IIb, level B	[26, 27, 56, 58, 59, 62, 63, 66, 68, 107, 115, 139, 154, 156–158]
Valproate sodium	Class IIa, level B	[120, 121, 131, 136, 159–161]
Levetiracetam	Class IIb, level C	[37, 66, 125–127, 129, 140, 141, 159, 162–164]
Phenytoin/fosphenytoin	Class IIb, level C	[57, 165]
Lacosamide	Class IIb, level C	[166–168]
Topiramate	Class IIb, level C	[169]
Phenobarbital	Class IIb, level C	[138]

continued dosing for maintenance therapy. For patients who fail emergent initial therapy, the goal of urgent control therapy is to stop SE. There is conflicting data and differences in expert opinion about which agent is most effective for urgent control and the choice often varies based on the particular patient scenario. The VA Cooperative Trial was the best attempt to determine optimal SE treatment agent, but many of the newer AEDs were not available at the time of that trial [30]. The preferred top tier agents that are generally used for urgent control of SE are IV fosphenytoin/phenytoin, valproate sodium, phenobarbital, levetiracetam, or continuous infusion midazolam. Of these agents, fosphenytoin may be preferred for most patients with the exception of patients (particularly children) with a history of primary generalized epilepsy, where valproate sodium would be the best choice. One study suggested that IV valproate sodium may have similar efficacy as urgent control therapy when compared to phenytoin [117, 132]. A list of alternative agents that have been reported to be useful as urgent control therapies are also outlined in Table 6. Clinical scenarios may be used on a case-by-case basis to select one of these alternatives for urgent control treatment, but in general the principle of rapid administration of an AED that will quickly reach a

therapeutic level requires selection of an intravenously administered compound. In patients with known epilepsy who have been on an AED before admission, it is reasonable to provide an IV bolus of this AED, if available, prior to initiating an additional agent. This may include additional boluses that will result in higher than normal target concentrations of the AED to achieve the desired therapeutic response (i.e., cessation of seizure activity).

Treatment of Refractory SE

In most cases of SE, continuous EEG (cEEG) and/or clinical exam will determine the persistence of SE after both emergent initial and urgent control AED treatments have been given. In this case, the patient has RSE and it is recommended to immediately start additional agents. The main decision point at this step is to consider repeat bolus of the urgent control AED or to immediately initiate additional agents. There is no well defined period of observation that has been determined to be safe, and no data to suggest that watchful waiting is safer than proceeding with more aggressive treatment. Hence, we recommend proceeding with additional treatment immediately, in combination with critical care treatment as described in Table 5.

Bản dịch nội dung bảng

tiếp tục dùng thuốc để điều trị duy trì. Đối với những bệnh nhân thất bại trong điều trị cấp cứu ban đầu, mục tiêu của điều trị kiểm soát khẩn cấp là ngừng SE. Có dữ liệu mâu thuẫn và khác biệt trong quan điểm chuyên gia về loại thuốc nào hiệu quả nhất để kiểm soát khẩn cấp và sự lựa chọn thường thay đổi tùy theo tình huống cụ thể của bệnh nhân. Thử nghiệm hợp tác VA là nỗ lực tốt nhất để xác định tác nhân điều trị SE tối ưu, nhưng nhiều AED mới hơn không có sẵn tại thời điểm thử nghiệm đó [30]. Các thuốc hàng đầu được ưu tiên thường được sử dụng để kiểm soát khẩn cấp SE là fosphenytoin/phenytoin tiêm tĩnh mạch, natri valproate, phenobarbital, levetiracetam hoặc midazolam truyền liên tục. Trong số các thuốc này, fosphenytoin có thể được ưa thích hơn đối với hầu hết bệnh nhân ngoại trừ bệnh nhân (đặc biệt là trẻ em) có tiền sử động kinh toàn thể nguyên phát, trong đó natri valproate sẽ là lựa chọn tốt nhất. Một nghiên cứu gợi ý rằng natri valproate tiêm tĩnh mạch có thể có tác dụng tương tự.

hiệu quả như liệu pháp kiểm soát khẩn cấp khi so sánh với phenytoin [117, 132]. Danh sách các thuốc thay thế đã được báo cáo là hữu ích làm liệu pháp kiểm soát khẩn cấp cũng được nêu trong Bảng 6. Tùy từng trường hợp cụ thể, các tình huống lâm sàng có thể được sử dụng để chọn một trong các thuốc thay thế này cho điều trị kiểm soát khẩn cấp, nhưng nói chung nguyên tắc sử dụng nhanh AED sẽ nhanh chóng đạt đến mức điều trị đòi hỏi phải lựa chọn hợp chất tiềm tính mạch. Ở những bệnh nhân đã biết bệnh động kinh đã sử dụng AED trước khi nhập viện, việc cung cấp một liều tiềm tính mạch AED này, nếu có, là hợp lý trước khi bắt đầu một thuốc bổ sung. Điều này có thể bao gồm các liều bolus bổ sung sẽ dẫn đến nồng độ mục tiêu bình thường của AED để đạt được đáp ứng điều trị mong muốn (tức là ngừng hoạt động động kinh).

Điều trị trạng thái động kinh kháng trị

Trong hầu hết các trường hợp SE, EEG liên tục (cEEG) và/hoặc khám lâm sàng sẽ xác định sự tồn tại của SE sau khi đã áp dụng cả phương pháp điều trị AED kiểm soát ban đầu và khẩn cấp. Trong trường hợp này, bệnh nhân bị RSE và nên bắt đầu ngay các thuốc bổ sung. Điểm quyết định chính ở bước này là xem xét tiêm liều lặp lại AED kiểm soát khẩn cấp hoặc bắt đầu ngay các thuốc bổ sung. Không có khoảng thời gian theo dõi được xác định rõ ràng nào được xác định là an toàn và không có dữ liệu nào cho thấy việc chờ đợi thận trọng sẽ an toàn hơn việc tiến hành điều trị tích cực hơn. Do đó, chúng tôi khuyến cáo tiến hành điều trị bổ sung ngay lập tức, kết hợp với điều trị chăm sóc tích cực như được mô tả trong Bảng 5.

Bảng 6 Khuyến cáo điều trị trạng thái động kinh

Điều trị Loại/mức độ bằng chứng Tham khảo Điều trị cấp cứu Lorazepam Loại I, mức A [19, 30, 52, 83, 87-98] Midazolam Loại I, mức A [84, 99-108] Diazepam Loại IIa, mức A [30, 87, 90, 95, 97-105, 107, 109-114] Phenytoin/fosphenytoin Loại IIb, mức A [30, 87, 94, 115-119] Phenobarbital Loại IIb, mức A [30, 87, 114] Natri Valproate Loại IIb, mức A [116, 117, 120-122] Levetiracetam Loại IIb, mức C [119, 123-130] Điều trị khẩn cấp Valproate natri Loại IIa, mức A [117, 120-122, 131-136] Phenytoin/fosphenytoin Loại IIa, mức B [30, 87, 97, 107, 114, 115, 117, 119, 132, 133, 137] Midazolam (truyền liên tục) Loại IIb, cấp độ B [106] Phenobarbital Loại IIb, cấp độ C [138, 139] Levetiracetam Loại IIb, cấp độ C [119, 123, 125-127, 129, 133, 140, 141] Điều trị kháng trị Midazolam Loại IIa, cấp độ B [28, 106-108, 142-150] Propofol Loại IIb, cấp độ B [26, 36, 62, 66, 68, 144, 151-155] Pentobarbital/thiopental Loại IIb, cấp độ B [26, 27, 56, 58, 59, 62, 63, 66, 68, 107, 115, 139, 154, 156-158] Natri Valproate Loại IIa, cấp độ B [120, 121, 131, 136, 159-161] Levetiracetam Loại IIb, cấp C [37, 66, 125-127, 129, 140, 141, 159, 162-164] Phenytoin/fosphenytoin Loại IIb, cấp C [57, 165] Lacosamide Loại IIb, cấp C [166-168] Loại Topiramate IIb, cấp độ C [169] Phenobarbital Loại IIb, cấp độ C [138]

Trang nguồn 9

Neurocrit Care

Table 7 Intermittent drug dosing in SE

Drug	Initial dosing	Administration rates and alternative dosing recommendations	Serious adverse effects	Considerations
Diazepam	0.15 mg/kg IV up to 10 mg per dose, may repeat in 5 min	Up to 5 mg/min (IVP) Peds: 2–5 years, 0.5 mg/kg (PR); 6–11 years, 0.3 mg/kg (PR); greater than 12 years, 0.2 mg/kg (PR)	Hypotension Respiratory depression	Rapid redistribution (short duration), active metabolite, IV contains propylene glycol
Lorazepam	0.1 mg/kg IV up to 4 mg per dose, may repeat in 5–10 min	Up to 2 mg/min (IVP)	Hypotension Respiratory depression	Dilute 1:1 with saline IV contains propylene glycol
Midazolam	0.2 mg/kg IM up to maximum of 10 mg	Peds: 10 mg IM (>40 kg); 5 mg IM (13–40 kg); 0.2 mg/kg (intranasal); 0.5 mg/kg (buccal)	Respiratory depression Hypotension	Active metabolite, renal elimination, rapid redistribution (short duration)
Fosphenytoin	20 mg PE/kg IV, may give additional 5 mg/kg	Up to 150 mg PE/min; may give additional dose 10 min after loading infusion	Hypotension Arrhythmias	Compatible in saline, dextrose, and lactated ringers solutions
Lacosamide	200–400 mg IV	Peds: up to 3 mg/kg/min 200 mg IV over 15 min No pediatric dosing established	PR prolongation Hypotension	Minimal drug interactions Limited experience in treatment of SE
Levetiracetam	1,000–3,000 mg IV Peds: 20–60 mg/kg IV	2–5 mg/kg/min IV		Minimal drug interactions Not hepatically metabolized
Phenobarbital	20 mg/kg IV, may give an additional 5–10 mg/kg	50–100 mg/min IV, may give additional dose 10 min after loading infusion	Hypotension Respiratory depression	IV contains propylene glycol
Phenytoin	20 mg/kg IV, may give an additional 5–10 mg/kg	Up to 50 mg/min IV; may give additional dose 10 min after loading infusion Peds: up to 1 mg/kg/min	Arrhythmias Hypotension Purple glove syndrome	Only compatible in saline IV contains propylene glycol
Topiramate	200–400 mg NG/PO	300–1,600 mg/day orally (divided 2–4 times daily) No pediatric dosing established	Metabolic acidosis	No IV formulation available
Valproate sodium	20–40 mg/kg IV, may give an additional 20 mg/kg	3–6 mg/kg/min, may give additional dose 10 min after loading infusion Peds: 1.5–3 mg/kg/min	Hyperammonemia Pancreatitis Thrombocytopenia Hepatotoxicity	Use with caution in patients with traumatic head injury; may be a preferred agent in patients with glioblastoma multiforme

IM intramuscular; IV intravenous; IVP intravenous push; min minute; NG nasogastric; PE phenytoin equivalents; PEDs pediatric; PO by mouth; PR rectal administration; PRIS propofol related infusion syndrome

At this stage after attempts to control the SE with bolus intermittent therapy fails, treatment recommendations are to use continuous infusion AEDs to suppress seizures. However, the use of valproate sodium, levetiracetam, and phenytoin/fosphenytoin in intermittent boluses may also be considered if they have not previously been administered, particularly for patients with NCSE who are hemodynamically stable and have not required intubation. Bolus doses of the AED chosen for continuous infusion should be given

and can be repeated for breakthrough SE, in addition to starting the continuous infusion. If the first continuous infusion or AED chosen for RSE fails, then switching to a different continuous infusion or starting another agent from the list above is recommended.

The AEDs most often recommended for use as a continuous infusion are midazolam, propofol, and pentobarbital; in some countries, thiopental will also be used. Dosing considerations for these agents are discussed in

 Springer

Ảnh bìa gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

Ở giai đoạn này sau khi các nỗ lực kiểm soát SE bằng liệu pháp bolus ngắt quãng không thành công, khuyến cáo điều trị là sử dụng AED tiêm truyền liên tục để ức chế cơn động kinh. Tuy nhiên, việc sử dụng valproate natri, levetiracetam và phenytoin/fosphenytoin trong các liều bolus gián đoạn cũng có thể được xem xét nếu chúng chưa được sử dụng trước đó, đặc biệt đối với những bệnh nhân mắc NCSE có huyết động ổn định và không cần đặt nội khí quản. Nên tiêm liều nhanh của AED được chọn để truyền liên tục và có thể lặp lại cho SE đột phá, ngoài việc bắt đầu truyền liên tục. Nếu lần truyền liên tục đầu tiên hoặc AED được chọn cho RSE không thành công thì nên chuyển sang một lần truyền liên tục khác hoặc bắt đầu dùng một thuốc khác từ danh sách trên.

Các thuốc AED thường được khuyến cáo sử dụng dưới dạng truyền liên tục là midazolam, propofol và pentobarbital; ở một số nước, thiopental cũng sẽ được sử dụng. Những cân nhắc về liều lượng cho các tác nhân này được thảo luận trong

Bảng 7 Liều thuốc ngắt quãng trong trạng thái động kinh

Thuốc Liều ban đầu Tỷ lệ quản lý và khuyến cáo về liều thay thế Tác dụng phụ nghiêm trọng Cân nhắc Diazepam 0,15 mg/kg IV lên đến 10 mg mỗi liều, có thể lặp lại sau 5 phút Lên đến 5 mg/phút (IVP) Trẻ em: 2-5 tuổi, 0,5 mg/kg (PR); 6-11 tuổi, 0,3 mg/kg (PR); lớn hơn 12 năm, 0,2 mg/kg (PR)

Hạ huyết áp Suy hô hấp Tái phân phối nhanh (thời gian ngắn), chất chuyển hóa có hoạt tính, IV chứa propylene glycol Lorazepam 0,1 mg/kg IV lên đến 4 mg mỗi liều, có thể lặp lại sau 5-10 phút Lên đến 2 mg/phút (IVP) Hạ huyết áp Suy hô hấp Pha loãng 1:1 với nước muối IV chứa propylene glycol Midazolam 0,2 mg/kg IM tối đa 10 mg Peds: 10 mg IM (>40 kg); 5 mg tiêm bắp (13-40 kg); 0,2 mg/kg (trong mũi); 0,5 mg/kg (miệng)

Suy hô hấp Hạ huyết áp Chất chuyển hóa có hoạt tính, thải trừ qua thận, tái phân phối nhanh (thời gian ngắn) Fosphenytoin 20 mg PE/kg IV, có thể cho thêm 5 mg/kg Lên đến 150 mg PE/phút; có thể cho thêm liều 10 phút sau khi tiêm truyền Hạ huyết áp Rối loạn nhịp tim Tương thích với dung dịch nước muối, dextrose và lactate ringers Bàn đạp: lên đến 3 mg/kg/phút Lacosamide 200-400 mg IV 200 mg IV trong 15 phút Không thiết lập liều dùng cho trẻ em kéo dài PR Hạ huyết áp Tương tác thuốc tối thiểu Kinh nghiệm hạn chế trong điều trị SE Levetiracetam 1.000-3.000 mg IV Bàn đạp: 20-60 mg/kg IV 2-5 mg/kg/phút IV Tương tác thuốc tối thiểu Phenobarbital không chuyển hóa ở gan 20 mg/kg IV, có thể cho thêm 5-10 mg/kg 50-100 mg/phút IV, có thể cho thêm liều 10 phút sau khi truyền thuốc Hạ huyết áp Suy hô hấp IV chứa propylene glycol Phenytoin 20 mg/kg IV, có thể cho thêm 5-10 mg/kg Lên đến 50 mg/phút IV; có thể cho thêm liều 10 phút sau khi tiêm truyền Bàn đạp: tối đa 1 mg/kg/phút Loạn nhịp tim Hạ huyết áp Hội chứng găng tay tím Chỉ tương thích trong nước muối IV chứa propylene glycol Topiramate 200-400 mg NG/PO 300-1.600 mg/ngày uống (chia 2-4 lần mỗi ngày) Không xác định liều dùng cho trẻ em Nhiễm toan chuyển hóa Không có dạng bào chế truyền tĩnh mạch Valproate natri 20-40 mg/kg IV, có thể cho thêm 20 mg/kg 3-6 mg/kg/phút, có thể cho thêm liều 10 phút sau khi truyền. Bàn đạp: 1,5-3 mg/kg/phút Tăng amoniac máu Viêm tụy Giảm tiểu cầu Nhiễm độc gan Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân chấn thương đầu; có thể là thuốc được ưu tiên ở bệnh nhân tiêm bắp u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng; IV tiêm tĩnh mạch; IVP đẩy tĩnh mạch; phút phút; NG mũi dạ dày; tương đương PE phenytoin; PED nhi khoa; PO bằng miệng; PR quản lý trực tràng; Hội chứng tiêm truyền liên quan đến PRIS propofol

Trang nguồn 10

Table 8 RSE dosing recommendations				
Drug	Initial dose	Continuous infusion dosing recommendations-titrated to EEG	Serious adverse effects	Considerations
Midazolam	0.2 mg/kg; administer at an infusion rate of 2 mg/min	0.05–2 mg/kg/hr CI Breakthrough SE: 0.1–0.2 mg/kg bolus, increase CI rate by 0.05–0.1 mg/kg/hr every 3–4 h	Respiratory depression Hypotension	Tachyphylaxis occurs after prolonged use Active metabolite, renally eliminated, rapid redistribution (short duration), does NOT contain propylene glycol
Pentobarbital	5–15 mg/kg, may give additional 5–10 mg/kg; administer at an infusion rate ≤50 mg/min	0.5–5 mg/kg/h CI Breakthrough SE: 5 mg/kg bolus, increase CI rate by 0.5–1 mg/kg/h every 12 h	Hypotension Respiratory depression Cardiac depression Paralytic ileus At high doses, complete loss of neurological function	Requires mechanical ventilation IV contains propylene glycol
Propofol	Start at 20 mcg/kg/min, with 1–2 mg/kg loading dose	30–200 mcg/kg/min CI Use caution when administering high doses (>80 mcg/kg/min) for extended periods of time (i.e., >48 h) Peds: Use caution with doses >65 mcg/kg/min; contraindicated in young children Breakthrough SE: Increase CI rate by 5–10 mcg/kg/min every 5 min or 1 mg/kg bolus plus CI titration	Hypotension (especially with loading dose in critically ill patients) Respiratory depression Cardiac failure Rhabdomyolysis Metabolic acidosis Renal failure (PRIS)	Requires mechanical ventilation Must adjust daily caloric intake (1.1 kcal/ml)
Thiopental	2–7 mg/kg, administer at an infusion rate ≤50 mg/min	0.5–5 mg/kg/h CI Breakthrough SE: 1–2 mg/kg bolus, increase CI rate by 0.5–1 mg/kg/h every 12 h	Hypotension Respiratory depression Cardiac depression	Requires mechanical ventilation Metabolized to pentobarbital

CI continuous infusion; EEG electroencephalogram; h hour; IM intramuscular; IV intravenous; IVP intravenous push; min minute; PRIS propofol related infusion syndrome

Table 8. At present, there are insufficient data to suggest whether midazolam, propofol, or pentobarbital is the preferred agent [3, 171]. Propofol is an option but its safety profile needs to be considered as it can cause propofol infusion syndrome. Of the two other compounds, midazolam may cause less hypotension as it does not contain the solvent propylene glycol and may be preferred in selected clinical situations. Pentobarbital may have a higher rate of successfully controlling RSE acutely than midazolam, but may have more adverse effects [63]. Use of continuous infusion AEDs frequently requires assisted ventilation and cardiovascular monitoring. Vasopressor agents may be required due to hypotension and cardiopulmonary depression related to these agents [172].

Intensity and Duration of RSE Treatment

There are currently no data to support a standardized regimen for the intensity and duration of treatment for RSE.

The intensity of treatment is usually dictated by cEEG findings, with the goal of treatment being cessation of electrographic seizures or burst suppression. Limited data suggest that the EEG background activity does not predict seizure control [27, 156]. It is recommended that cEEG findings, not serum drug levels, guide therapy.

The optimal duration of maintaining electrographic seizure control in patients with RSE is not known since there are few data to indicate what duration of treatment is needed to maintain control. Customarily, electrographic seizure control is maintained for 24–48 h, followed by gradual withdrawal of the continuous infusion AED. Patients may have recurrent RSE upon initial withdrawal of the continuous infusion AED, requiring a return to prior or higher doses of the continuous infusion AED for an additional period of time, with or without the addition of another agent.

As a corollary, there is no defined duration of electrographic seizure control or “number of trials” of electrographic seizure control after which care is considered futile. Available

Ảnh bảng gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

Bảng 8. Hiện tại, không có đủ dữ liệu để gợi ý liệu midazolam, propofol hay pentobarbital là tác nhân được ưu tiên [3, 171]. Propofol là một lựa chọn nhưng tính an toàn của nó cần được xem xét vì nó có thể gây ra hội chứng truyền propofol. Trong số hai hợp chất còn lại, midazolam có thể gây hạ huyết áp ít hơn vì nó không chứa dung môi propylen glycol và có thể được ưa chuộng hơn trong một số tình huống lâm sàng chọn lọc. Pentobarbital có thể có tỷ lệ kiểm soát RSE thành công cao hơn midazolam, nhưng có thể có nhiều tác dụng phụ hơn [63]. Việc sử dụng AED truyền liên tục thường yêu cầu hỗ trợ thông khí và theo dõi tim mạch. Thuốc vận mạch có thể được yêu cầu do hạ huyết áp và suy tim phổi liên quan đến các thuốc này [172].

Cường độ và thời gian điều trị trạng thái động kinh kháng trị

Hiện tại không có dữ liệu hỗ trợ chế độ điều trị chuẩn hóa về cường độ và thời gian điều trị RSE. Cường độ điều trị thường được quyết định bởi các kết quả cEEG, với mục tiêu điều trị là chấm dứt các cơn động kinh điện hoặc ức chế cơn bùng phát. Dữ liệu hạn chế cho thấy hoạt động nền EEG không dự đoán khả năng kiểm soát cơn động kinh [27, 156]. Khuyến cáo rằng các kết quả cEEG chứ không phải nồng độ thuốc trong huyết thanh sẽ hướng dẫn điều trị.

Thời gian tối ưu để duy trì kiểm soát cơn động kinh bằng điện đồ ở bệnh nhân RSE vẫn chưa được biết vì có rất ít dữ liệu cho thấy thời gian điều trị là cần thiết để duy trì sự kiểm soát. Thông thường, việc kiểm soát cơn động kinh bằng điện được duy trì trong 24-48 giờ, sau đó là ngừng dần dần AED truyền liên tục. Bệnh nhân có thể bị RSE tái phát khi ngừng sử dụng AED truyền liên tục lần đầu, yêu cầu quay trở lại liều trước đó hoặc cao hơn của AED truyền liên tục trong một khoảng thời gian bổ sung, có hoặc không có thêm thuốc khác.

Hệ quả tất yếu là không có khoảng thời gian xác định cho việc kiểm soát cơn động kinh bằng điện hoặc " số lần thử nghiệm " của việc kiểm soát cơn động kinh bằng điện mà sau đó việc chăm sóc được coi là vô ích. Có sẵn

Bảng 8 Khuyến cáo liều thuốc trong trạng thái động kinh kháng trị

Thuốc Liều ban đầu Khuyến cáo về liều truyền liên tục được chuẩn độ theo điện não đồ Tác dụng phụ nghiêm trọng Cần nhắc Midazolam 0,2 mg/kg; quản lý với tốc độ truyền 2 mg/phút 0,05-2 mg/kg/giờ CI Đột phá SE: bolus 0,1-0,2 mg/kg, tăng tốc độ CI thêm 0,05-0,1 mg/kg/giờ cứ sau 3-4 giờ Suy hô hấp Hạ huyết áp Tachyphylaxis xảy ra sau khi sử dụng kéo dài Chất chuyển hóa hoạt động, đào thải qua thận, tái phân phối nhanh (thời gian ngắn), KHÔNG chứa propylene glycol Pentobarbital 5-15 mg/kg, có thể cho thêm 5-10 mg/kg; quản lý với tốc độ truyền B50 mg/phút 0,5-5 mg/kg/h CI Đột phá SE: bolus 5 mg/kg, tăng tốc độ CI thêm 0,5-1 mg/kg/h mỗi 12 giờ Hạ huyết áp Suy hô hấp Suy tim Liệt ruột Ở liều cao, mất hoàn toàn chức năng thần kinh Cần thở máy IV chứa propylene glycol Propofol Bắt đầu với liều 20 mcg/kg/phút, với liều nạp 1-2 mg/kg CI 30-200 mcg/kg/phút Thận trọng khi dùng

liều cao (>80 mcg/kg/phút) trong thời gian dài (tức là >48 giờ) Trẻ em: Thận trọng với liều >65 mcg/kg/phút; chống chỉ định ở trẻ nhỏ Đột phá SE: Tăng tốc độ CI thêm 5-10 mcg/kg/phút cứ sau 5 phút hoặc bolus 1 mg/kg cộng với chuẩn độ CI Hạ huyết áp (đặc biệt với liều nạp ở bệnh nhân nặng)

Suy hô hấp Suy tim Tiêu cơ vân Nhiễm toan chuyển hóa Suy thận (PRIS) Cần thở máy Phải điều chỉnh lượng calo đưa vào hàng ngày (1,1 kcal/ml) Thiopental 2-7 mg/kg, truyền với tốc độ truyền B50 mg/phút 0,5-5 mg/kg/h CI Đột phá SE: bolus 1-2 mg/kg, tăng tốc độ CI thêm 0,5-1 mg/kg/h mỗi 12 giờ Hạ huyết áp Hô hấp trầm cảm Suy tim Cần thở máy Được chuyển hóa thành pentobarbital CI truyền liên tục; điện não đồ EEG; h giờ; IM tiêm bắp; IV tiêm tĩnh mạch; IVP đẩy tĩnh mạch; phút; Hội chứng tiêm truyền liên quan đến PRIS propofol

Trang nguồn 11

Table 9 Alternative therapies for RSE

	Number of articles related to treatment of RSE	Case series $n \geq 3$	Comments	References
Pharmacological				
Ketamine	9	2	Intravenous drip, potential neurotoxicity	[178, 179]
Corticosteroids	16	2	Rasmussen's encephalitis, Hashimoto's encephalopathy	[180, 181]
Inhaled anesthetics	19	2	High complication rate/morbidity	[182, 183]
Immunomodulation (IVIg or PE)	3	1	Rasmussen's encephalitis, EPC	[181]
Non-pharmacological				
Vagus nerve stimulation	8	2	Catastrophic epilepsy in infants	[184, 185]
Ketogenic diet	20	3	Landau-Kleffner syndrome, pediatrics	[186–188]
Hypothermia	4	2	Single or small case series only	[189, 190]
Electroconvulsive therapy	5	1	Single or small case series only	[191]
Transcranial magnetic stimulation	9	1	EPC in most cases	[192]
Surgical management	13	4	Most often used and successful in pediatrics	[193–196]

EPC epilepsy partialis continua

reports suggest that patients can be effectively treated for RSE for weeks to months after which a full functional recovery may occur. [40, 64, 65, 68, 173] Therefore, the cumulative duration of treatment with continuous infusion AEDs does not appear to be indicative of long term prognosis.

Transition From Continuous Infusion RSE Treatment to Maintenance AED Therapy

There are no data to guide transition from continuous infusion treatment to intermittent maintenance therapy following resolution of RSE. In general, maintenance AEDs are given in doses sufficient to maintain therapeutic concentrations during and after weaning of the continuous infusion. Therapeutic concentrations may exceed published target concentrations for many AEDs and dosing should be individualized to achieve seizure control and minimize adverse effects. The success of the maintenance regimen is predicated by many clinical features, including EEG pattern, cause of SE, concurrent systemic disease, and drug–drug interaction profiles. Patients exposed to prolonged pentobarbital (or prolonged infusions) are at risk for withdrawal seizures as pentobarbital (drug) concentrations fall, which may precipitate recurrent RSE. High dose phenobarbital sometimes requiring concentrations > 100 mcg/ml may be used if necessary to avoid this complication, but data are lacking to permit formal endorsement of this strategy [138, 174].

Alternative Therapies for Refractory SE

Aggressive treatment should be continued in all situations until the physician determines therapy is successful or futile. Patients with RSE in whom it is appropriate to use

prolonged therapy include young patients with a healthy pre-morbid state, self-limited disease processes, and absence of intracranial lesions suggesting a poor prognosis (e.g., cortical laminar necrosis) [175–177].

While there are many anecdotal case reports regarding novel interventions to treat RSE, there currently are no randomized trials or compelling evidence to support early initiation of these interventions. Table 9 lists alternative agents and summarizes the available data regarding their use. Practitioners should be aware of these options and consider their use based on the individual clinical situation.

Emerging therapies include ketamine and hypothermia; however, there are limited data on the safety and effectiveness of these treatments for RSE. Therefore, it is recommended to reserve these therapies for patients who do not respond to RSE AED treatment and consider transfer of the patient if they are not being managed by an ICU team that specialize in the treatment of SE and/or cannot provide cEEG monitoring.

Special Circumstances

Anoxic Brain Injury

The prognosis of SE after a hypoxic or anoxic insult has traditionally been considered as poor, particularly for patients that develop myoclonic SE. However, the recent inclusion of hypothermia following cardiac arrest in the advanced cardiac life support (ACLS) guidelines may alter this prognosis [197–201]. Additional data are needed to assess the role of hypothermia in improving prognosis in those patients who exhibit these symptoms following hypoxic injury. Seizures and myoclonus in the setting of

Ảnh bìa gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bìa

các báo cáo gợi ý rằng bệnh nhân có thể được điều trị hiệu quả đối với RSE trong nhiều tuần đến nhiều tháng sau đó có thể phục hồi chức năng hoàn toàn. [40, 64, 65, 68, 173] Do đó, thời gian tích lũy điều trị bằng AED truyền liên tục dường như không phải là dấu hiệu cho thấy tiên lượng lâu dài.

Chuyển từ truyền thuốc liên tục sang điều trị duy trì trong trạng thái động kinh kháng trị

Không có dữ liệu hướng dẫn chuyển từ điều trị truyền liên tục sang điều trị duy trì ngắt quãng sau khi hết RSE. Nói chung, AED duy trì được cung cấp với liều lượng đủ để duy trì nồng độ điều trị trong và sau khi ngừng truyền liên tục. Nồng độ điều trị có thể vượt quá nồng độ mục tiêu đã công bố đối với nhiều thuốc AED và liều dùng nên được cá nhân hóa để đạt được kiểm soát cơn động kinh và giảm thiểu tác dụng phụ. Sự thành công của chế độ duy trì được khẳng định bởi nhiều đặc điểm lâm sàng, bao gồm mẫu điện não đồ, nguyên nhân SE, bệnh hệ thống đồng thời và đặc điểm tương tác thuốc-thuốc.

Bệnh nhân tiếp xúc với pentobarbital kéo dài (hoặc truyền kéo dài) có nguy cơ bị co giật khi ngừng thuốc do nồng độ pentobarbital (thuốc) giảm, có thể thúc đẩy RSE tái phát. Có thể sử dụng phenobarbital liều cao đôi khi cần nồng độ >100 mcg/ml nếu cần thiết để tránh biến chứng này, nhưng thiếu dữ liệu để cho phép chính thức chứng thực chiến lược này [138, 174].

Các điều trị thay thế cho trạng thái động kinh kháng trị

Nên tiếp tục điều trị tích cực trong mọi tình huống cho đến khi bác sĩ xác định liệu pháp điều trị thành công hay vô ích. Những bệnh nhân mắc RSE thích hợp để sử dụng liệu pháp kéo dài bao gồm những bệnh nhân trẻ có trạng thái tiền bệnh khỏe mạnh, quá trình bệnh tự giới hạn và không có tổn thương nội sọ cho thấy tiên lượng xấu (ví dụ, hoại tử lớp vỏ não) [175-177].

Mặc dù có nhiều báo cáo trường hợp mang tính giai thoại liên quan đến các biện pháp can thiệp mới để điều trị RSE, nhưng hiện tại không có thử nghiệm ngẫu nhiên hoặc bằng chứng thuyết phục nào hỗ trợ việc bắt đầu sớm các biện pháp can thiệp này. Bảng 9 liệt kê các tác nhân thay thế và tóm tắt dữ liệu có sẵn về việc sử dụng chúng. Các học viên nên biết về các lựa chọn này và cân nhắc việc sử dụng chúng dựa trên tình trạng lâm sàng của từng cá nhân.

Các liệu pháp mới nổi bao gồm ketamine và hạ thân nhiệt; tuy nhiên, có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của các phương pháp điều trị RSE này. Do đó, nên dành các liệu pháp này cho những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị RSE AED và xem xét chuyển bệnh nhân nếu họ không được quản lý bởi nhóm ICU chuyên điều trị SE và/hoặc không thể theo dõi cEEG.

Các tình huống đặc biệt

Tổn thương não do thiếu oxy hoặc vô oxy

Tiên lượng của SE sau khi bị thiếu oxy hoặc thiếu oxy thường được coi là kém, đặc biệt đối với những bệnh nhân phát triển SE giật cơ. Tuy nhiên, việc đưa hạ thân nhiệt sau ngừng tim vào hướng dẫn hỗ trợ sự sống tim năng cao (ACLS) gần đây có thể làm thay đổi tiên lượng này [197-201]. Cần có thêm dữ liệu để đánh giá vai trò của hạ thân nhiệt trong việc cải thiện tiên lượng ở những bệnh nhân có biểu hiện các triệu chứng này sau chấn thương do thiếu oxy. Động kinh và rung giật cơ trong bối cảnh

Bảng 9 Các điều trị thay thế cho trạng thái động kinh kháng trị

Số bài báo liên quan đến điều trị loạt ca RSE n C 3 Bình luận Tài liệu tham khảo Ketamine được lý 9 2 Nhỏ giọt qua tĩnh mạch, tiềm ẩn độc tính thần kinh [178, 179] Corticosteroid 16 2 Viêm não Rasmussen, bệnh não Hashimoto [180, 181] Thuốc mê dạng hít 19 2 Tỷ lệ biến chứng/bệnh tật cao [182, 183] Điều hòa miễn dịch (IVIG hoặc PE) 3 1 Viêm não Rasmussen, EPC [181] Kích thích dây thần kinh phế vị không dùng thuốc 8 2 Động kinh thảm khốc ở trẻ sơ sinh [184, 185] Chế độ ăn ketogenic 20 3 Hội chứng Landau-Kleffner, khoa nhi [186-188] Hạ thân nhiệt 4 2 Chỉ một loạt trường hợp đơn hoặc nhỏ [189, 190] Liệu pháp điện giật 5 1 Chỉ loạt trường hợp đơn hoặc nhỏ [191] Kích thích từ trường xuyên sọ 9 1 EPC trong hầu hết các trường hợp [192] Quản lý phẫu thuật 13 4 Thường được sử dụng và thành công nhất ở nhi khoa [193-196] EPC động kinh một phần liên tục

Trang nguồn 12

Vai trò của tình trạng vô oxy còn gây tranh cãi và việc thảo luận toàn diện về vấn đề này nằm ngoài phạm vi của những hướng dẫn này.

Mang thai

Không có nguy cơ tăng SE khi mang thai [202]. Không có dữ liệu về việc sử dụng AED cho SE trong thời kỳ mang thai. Kết quả tốt của thai nhi phụ thuộc vào việc kiểm soát cơn động kinh nhanh chóng ở người mẹ [203]. Trong thời kỳ mang thai, thể tích phân bố và độ thanh thải của nhiều loại thuốc thường tăng lên và điều này cần được xem xét khi dùng thuốc AED. Nồng độ vitamin B6 có thể thấp trong thời kỳ mang thai và cần được đánh giá. Lorazepam và fosphenytoin được khuyến cáo là liệu pháp ban đầu cấp cứu và liệu pháp kiểm soát khẩn cấp [204]. Tuy nhiên, có nguy cơ dị tật bẩm sinh khi tiếp xúc với thuốc AED trong ba tháng đầu, đặc biệt là natri valproate, phenobarbital và phenytoin. Dữ liệu từ cơ quan đăng ký mang thai gần đây cho thấy ít rủi ro hơn khi tiếp xúc với một số thuốc AED mới hơn [205]. Vì vậy, levetiracetam nên được xem xét cho SE. Sản giật phải được xem xét ở bệnh nhân SE khi mang thai và sinh con

là liệu pháp tốt nhất trong tình huống này. Đối với phụ nữ mang thai bị co giật và sản giật, magie sulfat tốt hơn thuốc chống động kinh, chẳng hạn như phenytoin [206], nhưng có thể cần thêm AED. Nếu lựa chọn điều trị nội khoa, cần phải theo dõi tim thai liên tục, hỗ trợ sản khoa dự phòng và trợ giúp ICU nhi khoa để đảm bảo an toàn cho cả mẹ và con.

Trạng thái động kinh ở trẻ em

Không có bằng chứng nào cho thấy trẻ em phản ứng khác với điều trị AED so với người lớn. Tuy nhiên, sự khác biệt về dược động học, nguy cơ xảy ra tác dụng phụ (ví dụ: hội chứng truyền propofol) và điều trị cụ thể cho hội chứng nên được xem xét để tối ưu hóa liệu pháp điều trị SE. Trẻ nhỏ bị động kinh phát triển SE nên được tiêm pyridoxine qua đường tĩnh mạch trong trường hợp chúng bị co giật phụ thuộc pyridoxine [207]. Có mối lo ngại về khả năng gây độc cho gan khi sử dụng natri valproate ở trẻ nhỏ (<2 tuổi), đặc biệt là những trẻ bị rối loạn chuyển hóa hoặc ty thể. Đã có một số loạt nghiên cứu dành cho trẻ em sử dụng diazepam dưới dạng truyền liên tục với liều từ 0,01 đến 0,03 mcg/kg/phút để kiểm soát RSE, nhưng đây không phải là phương pháp được sử dụng rộng rãi hiện nay [142, 160, 208].

Tóm tắt khuyến cáo điều trị

1. Việc điều trị SE co giật phải diễn ra nhanh chóng và tiếp tục tuần tự cho đến khi các cơn động kinh lâm sàng dừng lại (khuyến cáo mạnh, chất lượng cao). 2. Việc điều trị SE phải diễn ra nhanh chóng và tiếp tục tuần tự cho đến khi dừng cơn động kinh (khuyến cáo mạnh, chất lượng vừa phải). 3. Việc theo dõi và điều trị chăm sóc quan trọng nên được bắt đầu đồng thời với liệu pháp ban đầu cấp cứu và tiếp tục cho đến khi liệu pháp tiếp theo được coi là thành công hoặc vô ích (khuyến cáo mạnh, chất lượng vừa phải). 4. Các phương án điều trị a. Benzodiazepin nên được sử dụng như liệu pháp điều trị ban đầu cấp cứu (khuyến cáo mạnh, chất lượng cao).

i. Lorazepam là thuốc được lựa chọn để tiêm tĩnh mạch (khuyến cáo mạnh, chất lượng vừa phải). ii. Midazolam là thuốc được lựa chọn để tiêm bắp (khuyến cáo mạnh, chất lượng vừa phải). iii. Có thể cho diazepam qua đường trực tràng khi không có đường truyền tĩnh mạch và chống chỉ định dùng midazolam tiêm bắp (khuyến cáo mạnh, chất lượng vừa phải). b. Các khuyến cáo điều trị bằng AED kiểm soát khẩn cấp bao gồm sử dụng fosphenytoin/phenytoin tiêm tĩnh mạch, natri valproate hoặc levetiracetam (khuyến cáo mạnh, chất lượng vừa phải).

c. Các khuyến cáo về liệu pháp SE kháng trị nên bao gồm AED truyền liên tục, nhưng thay đổi tùy theo tình trạng cơ bản của bệnh nhân (khuyến cáo mạnh, chất lượng thấp). d. Liều lượng của AED truyền liên tục cho RSE nên được chuẩn độ để chấm dứt cơn động kinh trên điện não đồ hoặc ức chế cơn bùng phát (khuyến cáo mạnh, chất lượng rất thấp). đ. Nên kiểm soát điện não đồ trong khoảng thời gian 24-48 giờ trước khi rút chậm AED truyền liên tục đối với RSE (khuyến cáo yếu, chất lượng rất thấp). f. Trong quá trình chuyển đổi từ AED truyền liên tục sang RSE, nên sử dụng AED duy trì và theo dõi các cơn

động kinh tái phát do cEEG trong giai đoạn chuẩn độ. Nếu bệnh nhân đang được điều trị RSE tại một cơ sở không có khả năng cEEG, hãy cân nhắc chuyển đến cơ sở có thể cung cấp dịch vụ theo dõi cEEG (khuyến cáo mạnh, chất lượng rất thấp).

g. Các liệu pháp thay thế có thể được xem xét nếu không thể ngừng cơn động kinh; tuy nhiên, nên dành những liệu pháp này cho những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị RSE AED và cân nhắc chuyển bệnh nhân nếu

they are not being managed by an ICU team that specialize in the treatment of SE and/or cannot provide cEEG monitoring (*weak recommendation, very low quality*).

Continuous EEG Monitoring in SE

The treatment of SE in the ICU usually requires cEEG monitoring to direct treatment. This section will focus on the major considerations for cEEG including indications for, timing and duration, technical specifications, and EEG-defined treatment endpoints.

The indications for cEEG are outlined in Table 10. The guiding principles for these indications are multifactorial. First, SE is often non-convulsive with the clinical findings of coma with or without subtle motor signs such as nystagmus, clonus, or opsoclonus [30, 80, 81]. In addition, non-convulsive seizures and NCSE exist in a high proportion of comatose patients with traumatic brain injury, intracranial hemorrhage, sepsis, cardiac arrest, or CNS infection [25, 82, 209–215]. Patients demonstrating periodic patterns in addition to fluctuating or semi-rhythmic patterns that do not clearly meet EEG criteria for electrographic seizures (known as the ictal-interictal continuum) may be considered for treatment [80, 209, 216]. However, it is controversial whether these patterns cause additional brain injury and if they warrant aggressive antiepileptic therapy. These concerns also exist in children with coma [217] and critical illness [218, 219]. In patients being treated with continuous infusion AEDs, in which most or all convulsive activity resolves, cEEG is the only way to know if treatment is successful. The use of video monitoring in conjunction with cEEG in the ICU may aid EEG interpretation and help assess the presence of clinical behaviors accompanying the ictal EEG. However, no prospective studies have been performed to formally assess

efficacy of adding video to cEEG in the setting of SE in the ICU.

The timing, duration, and essential technical elements for cEEG are also very important considerations in patients with SE. As outlined above, the cumulative duration of SE affects mortality and neurologic outcome, hence delays in starting cEEG should be minimized [51]. cEEG should be initiated within one hour of suspected SE in all patients. The duration of cEEG monitoring should be at least 48 h following acute brain insult in comatose patients [6, 209–211, 220] and 24 h after cessation of electrographic seizures or during the AED weaning trials [6, 63, 210, 220]. EEG electrodes should be placed to sample major regions of the brain, and CT/MRI compatible electrodes may be considered. [209, 214, 221, 222] Due to the complexity of cEEG recordings in patients with NCSE, the person reading the EEG should have specialized training in cEEG interpretation, including the ability to analyze raw EEG as well as quantitative EEG tracings [209, 210, 214, 216]. However, the logistics of having continuous, real-time reading of EEG, especially after hours, have not been studied and this capability is not available at every institution.

For patients with RSE, following EEG treatment endpoints is crucial since the vast majority of seizures at this point are non-convulsive. Endpoints are controversial and options include burst suppression, complete background suppression or seizure suppression. [27, 66, 223] cEEG defined treatment endpoints are outlined in Table 11.

Summary of cEEG Recommendations

- 1. The use of cEEG is usually required for the treatment of SE (*strong recommendation, very low quality*).
- 2. Continuous EEG monitoring should be initiated within 1 h of SE onset if ongoing seizures are suspected (*strong recommendation, low quality*).

Table 10 Indications for cEEG in SE

Indication	Rationale	Grade	Reference
Recent clinical seizure or SE without return to baseline > 10 min	Ongoing non-convulsive status despite cessation of motor activity 18–50 %	Class I, level B	[30, 54, 80, 81]
Coma, including post-cardiac arrest	Frequent non-convulsive seizures, 20–60 %	Class I, level B	[25, 82, 209–215]
Epileptiform activity or periodic discharges on initial 30 min EEG	Risk of non-convulsive seizures, 40–60 %	Class I, level B	[80, 216]
Intracranial hemorrhage including TBI, SAH, ICH	Frequent non-convulsive seizures, 20–35 %	Class I, level B	[209–212, 214]
Suspected non-convulsive seizures in patients with altered mental status	Frequent non-convulsive seizures, 10–30 %	Class I, level B	[25, 211, 213]

EEG electroencephalogram; ICH intracranial hypertension; SAH subarachnoid hemorrhage; TBI traumatic rain injury

Bản dịch nội dung bảng

họ không được quản lý bởi nhóm ICU chuyên điều trị SE và/hoặc không thể cung cấp dịch vụ giám sát cEEG (khuyến cáo yếu, chất lượng rất thấp).

Theo dõi EEG liên tục trong trạng thái động kinh

Việc điều trị SE trong ICU thường yêu cầu theo dõi cEEG để chỉ đạo điều trị. Phần này sẽ tập trung vào những cân nhắc chính đối với cEEG bao gồm các chỉ định, thời gian và thời lượng, thông số kỹ thuật và điểm cuối điều trị được xác định bằng EEG. Các chỉ định cho cEEG được nêu trong Bảng 10. Các nguyên tắc hướng dẫn cho các chỉ định này là đa yếu tố.

Đầu tiên, SE thường không có giạt với các biểu hiện lâm sàng là hôn mê có hoặc không có các dấu hiệu vận động tỉnh táo như rung giật nhãn cầu, giạt giật hoặc opsoclonus [30, 80, 81]. Ngoài ra, cơn động kinh không có giạt và NCSE tồn tại ở tỷ lệ cao bệnh nhân hôn mê do chấn thương sọ não, xuất huyết nội sọ, nhiễm trùng huyết, ngừng tim hoặc nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương [25, 82, 209-215]. Bệnh nhân có các mô hình định kỳ ngoài các mô hình dao động hoặc bán nhịp không đáp ứng rõ ràng các tiêu chí EEG cho cơn động kinh trên điện não đồ (được gọi là liên tục hồi tràng-interictal)

có thể được xem xét điều trị [80, 209, 216]. Tuy nhiên, vẫn còn tranh cãi liệu những mô hình này có gây thêm tổn thương não hay không và liệu chúng có đảm bảo cho việc điều trị chống động kinh tích cực hay không. Những lo ngại này cũng tồn tại ở trẻ hôn mê [217] và bệnh hiểm nghèo [218, 219]. Ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng AED truyền liên tục, trong đó hầu hết hoặc tất cả hoạt động co giật đã được giải quyết, cEEG là cách duy nhất để biết liệu điều trị có thành công hay không. Việc sử dụng giám sát video kết hợp với cEEG trong ICU có thể hỗ trợ giải thích EEG và giúp đánh giá sự hiện diện của các hành vi lâm sàng đi kèm với EEG ictal. Tuy nhiên, không có nghiên cứu tiền cứu nào được thực hiện để đánh giá chính thức hiệu quả của việc thêm video vào cEEG trong bối cảnh SE ở ICU.

Thời điểm, khoảng thời gian và các yếu tố kỹ thuật thiết yếu đối với cEEG cũng là những cân nhắc rất quan trọng ở bệnh nhân mắc SE. Như đã nêu ở trên, thời gian tích lũy của SE ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong và kết quả thần kinh, do đó nên giảm thiểu sự chậm trễ trong việc bắt đầu cEEG [51]. cEEG nên được bắt đầu trong vòng một giờ sau khi nghi ngờ SE ở tất cả các bệnh nhân.

Thời gian theo dõi cEEG phải ít nhất là 48 giờ sau khi bị tổn thương não cấp tính ở bệnh nhân hôn mê [6, 209- 211, 220] và 24 giờ sau khi ngừng cơn động kinh bằng điện hoặc trong các thử nghiệm cai máy AED [6, 63, 210, 220]. Nên đặt các điện cực EEG để lấy mẫu các vùng chính của não và có thể xem xét các điện cực tương thích CT/MRI. [209, 214, 221, 222] Do sự phức tạp của bản ghi cEEG ở bệnh nhân NCSE, người đọc EEG phải được đào tạo chuyên môn về giải thích cEEG, bao gồm khả năng phân tích EEG thô cũng như các dấu vết EEG định lượng [209, 210, 214, 216].

Tuy nhiên, hậu cần của việc đọc EEG liên tục, theo thời gian thực, đặc biệt là sau giờ làm việc, vẫn chưa được nghiên cứu và khả năng này không có sẵn ở mọi cơ sở. Đối với bệnh nhân mắc RSE, việc tuân theo các tiêu chí điều trị EEG là rất quan trọng vì phần lớn các cơn động kinh tại thời điểm này là không có giạt. Điểm cuối đang gây tranh cãi và các tùy chọn bao gồm ngăn chặn bùng nổ, ngăn chặn hoàn toàn nền hoặc ngăn chặn cơn động kinh. [27, 66, 223] Các tiêu chí điều trị do cEEG xác định được nêu trong Bảng 11.

Tóm tắt khuyến cáo về EEG liên tục

1. Việc sử dụng cEEG thường được yêu cầu để điều trị SE (khuyến cáo mạnh, chất lượng rất thấp). 2. Nên bắt đầu theo dõi EEG liên tục trong vòng 1 giờ kể từ khi khởi phát SE nếu nghi ngờ có cơn động kinh đang diễn ra (khuyến cáo mạnh, chất lượng thấp).

Bảng 10 Chỉ định EEG liên tục trong trạng thái động kinh

Chỉ định Cơ sở lý luận Cấp độ Tham khảo Cơn động kinh lâm sàng gần đây hoặc SE mà không quay trở lại mức ban đầu >10 phút trạng thái động kinh không có giạt liên tục mặc dù đã ngừng hoạt động vận động 18-50% Loại I, cấp độ B [30, 54, 80, 81] Hôn mê, bao gồm cả sau ngừng tim cơn động kinh không có giạt thường xuyên, 20-60% Loại I, cấp độ B [25, 82, 209-215] Hoạt động dạng động kinh hoặc xuất hiện định kỳ trong 30 phút đầu EEG Nguy cơ cơn động kinh không có giạt, 40-60% Loại I, cấp độ B [80, 216] Xuất huyết nội sọ bao gồm TBI, SAH, ICH Động kinh không có giạt thường xuyên, 20-35% Loại I, cấp độ B [209-212, 214] Nghi ngờ cơn động kinh không có giạt ở bệnh nhân có tình trạng tâm thần thay đổi Thường xuyên xảy ra các cơn động kinh không có giạt, 10-30 % Loại I, độ B [25, 211, 213] Điện não đồ EEG; tăng huyết áp nội sọ ICH; xuất huyết dưới nhện SAH; chấn thương sọ não TBI

Trang nguồn 14

Table 11 Continuous EEG treatment endpoints

EEG defined endpoint	Rationale	Grade	Reference
Cessation of non-convulsive seizures	Recurrent non-convulsive seizures result in ongoing brain injury and worsen mortality	Class I, level B	[51, 216, 223–226]
Diffuse beta activity	Verifies effect of anesthetic agents	Class IIb, level C	[51, 214, 223]
Burst suppression 8–20 s intervals	Interruption of synaptic transmission of electrical activity	Class IIb, level C	[27, 66, 227]
Complete suppression of EEG	Interruption of synaptic transmission	Class IIb, level C	[66, 227]

EEG electroencephalography

3. The duration of cEEG monitoring should be at least 48 h in comatose patients to evaluate for non-convulsive seizures (*strong recommendation, low quality*).
4. The person reading EEG in the ICU setting should have specialized training in cEEG interpretation, including the ability to analyze raw EEG as well as quantitative EEG tracings (*strong recommendation, low quality*).

Future Directions

There remains a lack of the rigorous scientific evidence needed to create a more comprehensive evidence-based approach to the care of the patient with SE in the neurocritical care unit. The current state of clinical practice couples sparse clinical trial evidence about first- and second-line therapy in adults with expert clinical experience to develop individualized therapeutic approaches based on “trial and error.” Despite today’s challenges, future care of patients with SE can be improved by a multifaceted nationwide and international effort to raise awareness of the dangers of ongoing SE, develop new drugs, develop faster and more reliable diagnostic techniques including advanced monitoring algorithms, create research networks that employ standardized language, and systematically examine outcomes resulting from national clinical pathways or randomized controlled trials. There is growing evidence that SE is a dynamic state and, therefore, untreated or inadequately treated SE results in progressive changes in the EEG patterns, conversion of overt to subtle or even absent motor activity, increasing refractoriness to treatment, and increasingly severe consequences.

Because only two-thirds of patients in SE respond to the first treatment [30] it is increasingly important to understand the underlying pathophysiology of refractoriness to treatment so better interventions can be developed. There is growing evidence that increasing refractoriness to treatment is at least partly the result of progressive impairment of gamma-aminobutyric acid (GABA)-mediated inhibition [228, 229]. Goodkin et al. [228] and Naylor et al. [229]

independently reported internalization of GABA receptors under conditions of sustained excitability [230, 231]. Gookin et al. [230, 231] subsequently reported that GABA receptor internalization is specific to receptors containing beta 2/3 and gamma 2 subunits. The result of such internalization appears to be less responsiveness to GABAergic drugs during sustained SE. There is also evidence for increased numbers of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) and *N*-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptors at the synaptic membrane [229]. These changes result in increased sensitivity to excitatory neurotransmitters. These observations suggest several lines of attack for possible development of new drugs for refractory SE, including identification of excitatory antagonists, other inhibitory agonists, and drugs that may block the internalization of GABA receptors or the externalization of excitatory receptors. NMDA channel blockers, such as ketamine, have been used occasionally in refractory SE, but success has been variable and NMDA channel blockers have the potential for adverse behavioral effects, such as the development of psychosis or possibly even neuronal loss. Competitive NMDA antagonists that bind to the glutamine receptor may be more effective at shutting down excitation, but some of these compounds do not readily cross the blood brain barrier [232], although during SE the blood brain barrier may break down and allow access of otherwise restricted drugs [233]. NMDA receptor antagonists have been studied in the treatment of experimental SE, but use of competitive NMDA receptor antagonists has not been reported in human SE. There are no reports of drugs that inhibit the internalization of GABA receptors or externalization of excitatory receptors. The role of other neuroprotective compounds remains to be evaluated.

Another mechanism that may play a role in onset of seizures and evolution to SE is cortical spreading depolarizations (CSD) [234]. CSDs are mass depolarizations of neurons that arise spontaneously from injury foci, cause suppression of spontaneous activity, and propagate through gray matter at 1–5 mm/min. Use of continuous electrocorticography (ECoG) in surgical patients with intracranial hypertension, subarachnoid hemorrhage, traumatic brain injury, and malignant hemispheric stroke have shown that

 Springer

Ảnh bìa gốc để đối chiếu hàng và cột

Bản dịch nội dung bảng

3. Thời gian theo dõi cEEG phải ít nhất là 48 giờ ở bệnh nhân hôn mê để đánh giá các cơn động kinh không co giật (khuyến cáo mạnh, chất lượng thấp). 4. Người đọc EEG trong môi trường ICU phải được đào tạo chuyên môn về giải thích cEEG, bao gồm khả năng phân tích EEG thô cũng như các dấu vết EEG định lượng (khuyến cáo mạnh, chất lượng thấp).

Định hướng tương lai

Vẫn còn thiếu bằng chứng khoa học nghiêm ngặt cần thiết để tạo ra cách tiếp cận dựa trên bằng chứng toàn diện hơn trong việc chăm sóc bệnh nhân mắc SE trong đơn vị chăm sóc tích cực thần kinh. Tình trạng thực hành lâm sàng hiện tại làm thừa thớt bằng chứng thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp bậc một và bậc hai ở người lớn có kinh nghiệm lâm sàng

chuyên môn để phát triển các phương pháp trị liệu cá nhân dựa trên "thử và sai". Bất chấp những thách thức ngày nay, việc chăm sóc bệnh nhân mắc SE trong tương lai có thể được cải thiện nhờ nỗ lực nhiều mặt trên toàn quốc và quốc tế nhằm nâng cao nhận thức về sự nguy hiểm của SE đang diễn ra, phát triển các loại thuốc mới, phát triển các kỹ thuật chẩn đoán nhanh hơn và đáng tin cậy hơn bao gồm các thuật toán theo dõi tiên tiến, tạo ra các mạng nghiên cứu sử dụng ngôn ngữ chuẩn hóa và kiểm tra một cách có hệ thống các kết quả thu được từ các lộ trình lâm sàng quốc gia hoặc các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy SE là một trạng thái động và do đó,

SE không được điều trị hoặc điều trị không đầy đủ dẫn đến những thay đổi dần dần trong mẫu điện não đồ, chuyển đổi hoạt động vận động rõ ràng sang hoạt động tỉnh táo hoặc thậm chí vắng mặt, tăng khả năng kháng trị đối với điều trị và hậu quả ngày càng nghiêm trọng. Bởi vì chỉ có 2/3 số bệnh nhân SE đáp ứng với lần điều trị đầu tiên [30] nên việc hiểu rõ sinh lý bệnh cơ bản của tình trạng trở với điều trị ngày càng quan trọng để có thể phát triển các biện pháp can thiệp tốt hơn. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy việc tăng khả năng kháng trị đối với điều trị ít nhất một phần là kết quả của sự suy giảm dần dần khả năng ức chế qua trung gian gamma-aminobutyric acid (GABA) [228, 229]. Goodkin và cộng sự. [228] và Naylor và cộng sự. [229] báo cáo độc lập về sự nội hóa của thụ thể GABA trong điều kiện dễ bị kích thích kéo dài [230, 231].

Goodkin và cộng sự. [230, 231] sau đó đã báo cáo rằng quá trình nội hóa thụ thể GABA đặc hiệu với các thụ thể chứa tiểu đơn vị beta 2/3 và gamma 2. Kết quả của quá trình nội hóa như vậy dường như là khả năng đáp ứng kém hơn với thuốc GABAergic trong thời gian SE kéo dài. Ngoài ra còn có bằng chứng cho thấy số lượng thụ thể a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA) và axit N-methyl-D-aspartic (NMDA) tăng lên ở màng khớp thần kinh [229].

Những thay đổi này dẫn đến tăng độ nhạy cảm với các chất dẫn truyền thần kinh kích thích. Những quan sát này gợi ý một số hướng cơ bản nhằm phát triển các loại thuốc mới điều trị SE kháng trị, bao gồm xác định các chất đối kháng kích thích, các chất chủ vận ức chế khác và các loại thuốc có thể ngăn chặn sự nội hóa của thụ thể GABA hoặc sự xuất hiện bên ngoài của các thụ thể kích thích. Thuốc chẹn kênh NMDA, chẳng hạn như ketamine, đôi khi được sử dụng trong SE kháng trị, nhưng mức độ thành công rất khác nhau và thuốc chẹn kênh NMDA có khả năng gây ra các tác động bất lợi về hành vi, chẳng hạn như phát triển rối loạn tâm thần hoặc thậm chí có thể mất tế bào thần kinh. Các chất đối kháng NMDA cạnh tranh liên kết với thụ thể glutamine có thể hiệu quả hơn trong việc ngăn chặn sự kích thích, nhưng một số hợp chất này không dễ dàng vượt qua hàng rào máu não [232], mặc dù trong SE, hàng rào máu não có thể bị phá vỡ và cho phép tiếp cận

các loại thuốc bị hạn chế khác [233]. Thuốc đối kháng thụ thể NMDA đã được nghiên cứu trong điều trị SE thử nghiệm, nhưng việc sử dụng thuốc đối kháng thụ thể NMDA cạnh tranh chưa được báo cáo ở SE ở người. Không có báo cáo về thuốc ức chế sự nội hóa của thụ thể GABA hoặc sự xuất hiện của các thụ thể kích thích. Vai trò của các hợp chất bảo vệ thần kinh khác vẫn đang được đánh giá.

Một cơ chế khác có thể đóng vai trò khởi phát cơn động kinh và tiến triển thành SE là khử cực lan tỏa vỏ não (CSD) [234]. CSD là sự khử cực hàng loạt của các tế bào thần kinh phát sinh tự phát từ các ổ tổn thương, gây ức chế hoạt động tự phát và lan truyền qua chất xám với tốc độ 1-5 mm/phút. Việc sử dụng EEG liên tục (ECoG) ở bệnh nhân phẫu thuật bị tăng áp lực nội sọ, xuất huyết dưới nhện, chấn thương sọ não và đột quỵ bán cầu ác tính đã cho thấy rằng

Bảng 11 Các tiêu chí đích khi điều trị dưới theo dõi EEG liên tục

Điểm cuối được xác định bằng EEG Cơ sở lý luận Lóp Tham khảo Chấm dứt các cơn động kinh không co giật Các cơn động kinh không co giật tái phát dẫn đến chấn thương não liên tục và làm tỷ lệ tử vong trầm trọng hơn Loại I, cấp độ B [51, 216, 223-226] Hoạt động beta lan tỏa Xác minh tác dụng của thuốc gây mê Loại IIb, cấp độ C [51, 214, 223] Ức chế bùng phát trong khoảng thời gian 8-20 giây Gián đoạn truyền hoạt động điện qua khớp thần kinh Gián đoạn IIb, cấp độ C [27, 66, 227] Ức chế hoàn toàn EEG Gián đoạn truyền qua khớp thần kinh Loại IIb, cấp độ C [66, 227] Điện não đồ EEG

Trang nguồn 15

CSD (1) xảy ra phổ biến ở những bệnh nhân bị chấn thương não mức phải, (2) có thể tái phát đến 2 tuần sau chấn thương, (3) có thể dẫn đến tổn thương thần kinh thứ cấp và (4) thường biểu hiện dưới dạng sóng khử cực lặp đi lặp lại kéo dài hàng giờ đến vài ngày [235-238]. Điều quan trọng là các cơn động kinh điện trong bản ghi ECoG xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân cũng có biểu hiện CSD phổ biến hơn [239]. Ở những bệnh nhân này, các kiểu động kinh tương tác với CSD cả về mặt không gian và thời gian, với CSD xảy ra trước hoặc sau các cơn động kinh kéo dài. Những hoạt động này dường như là những biểu hiện khác nhau của khả năng bị kích thích quá mức và những ảnh hưởng đệ quy (có thể hỗ trợ hoặc ức chế) có thể xảy ra và đáng được nghiên cứu thêm. Quá trình rối loạn chức năng điện sinh lý theo thời gian được chứng minh bằng ECoG ủng hộ việc theo dõi EEG kéo dài hơn, mặc dù mối quan hệ của ECoG với các phát hiện EEG cũng cần được nghiên cứu thêm [240].

Ngoài việc phát triển các loại thuốc hiệu quả hơn, việc quản lý SE cũng sẽ được cải thiện nhờ sự phát triển của các kỹ thuật chẩn đoán nhanh hơn và đáng tin cậy hơn. Công nghệ tiên tiến nhất hiện nay trong chẩn đoán SE là kiểm tra trực quan điện não đồ thô và đưa ra chẩn đoán về SE vì điện não đồ "trông

giống SE." Rõ ràng, độ chính xác của tuyên bố như vậy phụ thuộc vào kinh nghiệm của nhà điện não đồ. Treiman và cộng sự. [241] đã mô tả một chuỗi các thay đổi EEG tiến triển trong GCSE. Mặc dù các mô hình này đã được chứng minh là hữu ích trong nghiên cứu SE thử nghiệm nhưng vẫn còn một số vấn đề.

Trong cái mà các nhà điều tra gọi là "SE EEG Giai đoạn III", được đánh dấu bằng sự phóng điện liên tục, dạng hình thái thường rất khó phân biệt với EEG của bệnh não chuyển hóa, đặc biệt khi dạng này là một trong các sóng ba pha tổng quát nhịp nhàng. Ngoài ra, không có sự nhất trí chung rằng SE EEG Giai đoạn V (sự phóng điện dạng động kinh định kỳ trên nền tương đối phẳng) thực sự là một dạng hội hợp hơn là phản ánh tổn thương thần kinh lan rộng. Cuối cùng, một nghiên cứu về SE đã không thể xác minh rằng trình tự này thực sự xảy ra với bất kỳ độ tin cậy nào ở người [242]. Điều cần thiết là một thước đo độc lập về "tính chất điện não" hoặc thước đo độc lập về các mẫu EEG có liên quan đến tổn thương thần kinh đang diễn ra và do đó đảm bảo điều trị tích cực.

Các dấu hiệu như prolactin huyết thanh [243] và enolase đặc hiệu cho tế bào thần kinh [244] thiếu độ đặc hiệu đủ để đóng vai trò là dấu hiệu độc lập của SE. Có những báo cáo sơ bộ về việc sử dụng phân tích động phi tuyến tính của EEG để xác định các đặc điểm độc đáo của SE hiện đang được phát triển và có thể hữu ích trong chẩn đoán SE [245]. Những kỹ thuật như vậy cũng có thể hữu ích trong việc theo dõi bệnh nhân ở ICU ở SE. Sự phát triển của các thuật toán tốc độ cao (sử dụng phân tích EEG định lượng) để chẩn đoán EEG của SE với độ nhạy và độ đặc hiệu cao sẽ giúp chẩn đoán nhanh SE, ngay cả ở những vùng sâu vùng xa mà không có quyền truy cập ngay vào máy ghi điện não có kinh nghiệm và do đó cho phép bắt đầu điều trị sớm hơn và nâng cao khả năng thành công.

Bước quan trọng đầu tiên để thử nghiệm các loại thuốc mới và chẩn đoán mới sẽ là việc chấp nhận thuật ngữ EEG được tiêu chuẩn hóa trên mạng lưới các trung tâm y tế hợp tác. Thuật ngữ như vậy đã được đề xuất nhưng cần được áp dụng rộng rãi vì sự mơ hồ trong thuật ngữ cản trở nỗ lực hợp tác [246]. Một nhóm các trung tâm chuyên theo dõi cEEG của bệnh nhân nguy kịch hiện đang phát triển cơ sở dữ liệu đa trung tâm sử dụng thuật ngữ EEG được tiêu chuẩn hóa để khám phá thêm mối quan hệ giữa các mẫu EEG, cơn động kinh và kết quả khác nhau. Một hội thảo do NIH tài trợ về thuật ngữ SE và định nghĩa hoạt động cũng sẽ cung cấp nền tảng quan trọng cho sự phát triển tiếp theo của lộ trình lâm sàng hoặc thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng.

Chỉ bằng cách tổ chức này, những tiến bộ quan trọng (từ phòng thí nghiệm hoặc đầu giường) mới có thể được kiểm tra nghiêm ngặt để xác định giá trị thực của chúng.

Lời cảm ơn

Ủy ban xin ghi nhận và cảm ơn các chuyên gia sau (được liệt kê theo thứ tự bảng chữ cái) đã xem xét các khuyến cáo ban đầu của ủy ban và đưa ra những thay đổi được đưa vào hướng dẫn cuối cùng: Aaron Cook, Jeffrey Frank, Jennifer Fugate, Kathleen Hubner, Andrew Kofke, Andreas H. Kramer, Marek Mirski, Andrea Rossetti, Robert Silbergleit và Panayiotis N. Varelas.

Tài liệu tham khảo nguyên bản

Danh mục tài liệu tham khảo được giữ nguyên tiếng Anh để bảo toàn thông tin thư mục và thuận tiện tra cứu.

1. Beran RG. An alternative perspective on the management of status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2008;12(3):349-53.
2. Seif-Eddeine H, Treiman DM. Problems and controversies in status epilepticus: a review and recommendations. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(12):1747-58.
3. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):922-30.
4. Gibbons RJ, Smith S, Antman E. American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guidelines: Part I: where do they come from? *Circulation.* 2003;107(23): 2979-86.
5. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, Norris S, Bion J. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ.* 2008;337:a744.
6. Abend NS, Dlugos DJ, Hahn CD, Hirsch LJ, Herman ST. Use of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: a survey of neurologists. *Neurocrit Care.* 2010;12(3):382-9.
7. Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia.* 2006;47(9):1499-503.
8. Lowenstein DH. Current concepts: status epilepticus. *N Engl J Med.* 1998;338(14):970.
9. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology.* 1994;44(8):1403-7.
10. Shinnar S. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol.* 2001;49(5):659-64.
11. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol.* 1973;28(1):1-9.
12. Chen JWY, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):246-56.
13. Kapur J. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors. *J Neurosci.* 1997;17(19):7532.
14. Mazarati AM. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res.* 1998;814(1-2):179.
15. Hirsch LJ. Status epilepticus. *CONTINUUM Lifelong Learn Neurol.* 2007;13(4):121-51.
16. Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia.* 1999;40(Suppl 1):S3-8. discussion S21-22.
17. Meldrum BS. The revised operational definition of generalised tonic-clonic (TC) status epilepticus in adults. *Epilepsia.* 1999;40(1):123-4.
18. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):10-4.
19. Alldredge BK. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001;345(9):631-7.
20. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Goëcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol.* 2006;13(5):445-50.
21. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *Br Med J (Clin Res Ed).* 2005;331(7518):673-7.
22. Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(Suppl 2):22-7.
23. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia.* 1996;37(7):643-50.
24. Shorvon S. What is nonconvulsive status epilepticus, and what are its subtypes? *Epilepsia.* 2007;48(Suppl 8):35-8.
25. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR Jr, DeLorenzo RJ. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology.* 2000;54(2):340-5.
26. Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia.* 2004;45(7):757-63.
27. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 1999;40(6):759-62.
28. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology.* 2001;57(6):1036-42.
29. Arif H. Treatment of status epilepticus. *Semin Neurol.* 2008; 28(03):342-54.
30. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *N Engl J Med.* 1998;339(12):792-8.
31. Jirsch J, Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures: developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(8):1660-70.
32. Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit care.* 2005;11(2):117-20.
33. Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, Alemen M, Newstein D, DeLorenzo RJ. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia.* 1997;38(8):907-14.

34. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368(9531):222-9.
35. Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley K, Morton LD, Phillips S, Sloan E, Shinnar S. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review). *Neurology*. 2006;67(9): 1542-50.
36. Claassen J, Lokin JK, Fitzsimmons BF, Mendelsohn FA, Mayer SA. Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus. *Neurology*. 2002;58(1):139-42.
37. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(5):611-5.
38. Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus. *Epilepsia*. 2010;51(10):2207-10.
39. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia*. 1997;38(12):1344-9.
40. Legriel S, Mourvillier B, Bele N, Amaro J, Fouet P, Manet P, Hilpert F. Outcomes in 140 critically ill patients with status epilepticus. *Intensive Care Med*. 2008;34(3):476-80.
41. Legriel S. Functional outcome after convulsive status epilepticus. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2295-303.
42. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology*. 2002;58(4):537-41.
43. Riviello JJ, Holmes GL. The treatment of status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol*. 2004;11(2):129-38.
44. Oxbury JM. Causes and consequences of status epilepticus in adults. A study of 86 cases. *Brain*. 1971;94(4):733-44.
45. Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus: causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med*. 1980;69(5):657-66.
46. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology*. 1993;43(3 Pt 1):483-8.
47. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia*. 1994;35(5):1104-12.
48. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia*. 2001;42(8):1031-5.
49. Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure*. 2001;10(2):116-9.
50. Aranda A, Foucart G, Ducasse J, Grolleau S, McGonigal A, Valton L. Generalized convulsive status epilepticus management in adults: a cohort study with evaluation of professional practice. *Epilepsia*. 2010;51(10):2159-67.
51. Young B, Jordan K, Doig G. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996;47:83-9.
52. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Weiss H, Ryan DD, Henry TR. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia*. 1998;39(11):1194-202.
53. Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2003;61(8):1066-73.
54. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, Brown A, Garnett L. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39(8):833-40.
55. Young GB, Blume WT, Bolton CF, Warren KG. Anesthetic barbiturates in refractory status epilepticus. *Can J Neurol Sci*. 1980;7(4):291-2.
56. Rashkin MC, Youngs C, Penovich P. Pentobarbital treatment of refractory status epilepticus. *Neurology*. 1987;37(3):500.
57. Osorio I, Reed RC. Treatment of refractory generalized tonic-clonic status epilepticus with pentobarbital anesthesia after high-dose phenytoin. *Epilepsia*. 1989;30(4):464-71.
58. Van Ness PC. Pentobarbital and EEG burst suppression in treatment of status epilepticus refractory to benzodiazepines and phenytoin. *Epilepsia*. 1990;31(1):61-7.
59. Yaffe K, Lowenstein DH. Prognostic factors of pentobarbital therapy for refractory generalized status epilepticus. *Neurology*. 1993;43(5):895.
60. Sagduyu A, Tarlaci S, Sirin H. Generalized tonic-clonic status epilepticus: causes, treatment, complications and predictors of case fatality. *J Neurol*. 1998;245(10):640-6.
61. Brown L. Role of propofol in refractory status epilepticus. *Ann Pharmacother*. 1998;32(10):1053-9.
62. Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, O'Meehan R, Dulaney E, Skaar DJ. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*. 1998;39(1): 18-26.
63. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*. 2002;43(2):146-53.
64. Drislane FW, Blum AS, Lopez MR, Gautam S, Schomer DL. Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia*. 2009;50(6): 1566-71.
65. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):534-9.

66. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1698-702.
67. Drislane FW, Lopez MR, Blum AS, Schomer DL. Detection and treatment of refractory status epilepticus in the intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*. 2008;25(4):181-6.
68. Rossetti AO, Milligan TA, Vuillimoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2011;14(1):4-10.
69. Saz EU, Karapinar B, Ozcetin M, Polat M, Tosun A, Serdaroglu G, Gokben S, Tekgul H. Convulsive status epilepticus in children: etiology, treatment protocol and outcome. *Seizure*. 2011;20(2):115-8.
70. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2001;42(11):1461-7.
71. Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Prolonged treatment for acute symptomatic refractory status epilepticus. *Neurology*. 2003;61(3):398-401.
72. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol*. 1999;14(9):602-9.
73. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons B-F. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*. 2002;59(2): 205-10.
74. Maytal J, Shinnar S, Moshe' SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*. 1989;83(3): 323-31.
75. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia*. 1994;35(1):27-34.
76. Lewena S, Pennington V, Acworth J, Thornton S, Ngo P, McIntyre S, Krieser D, Neutze J, Speldewinde D. Emergency management of pediatric convulsive status epilepticus: a multicenter study of 542 patients. *Pediatr Emerg Care*. 2009; 25(2):83-7.
77. Roppolo LP, Walters K. Airway management in neurological emergencies. *Neurocrit Care*. 2004;1(4):405-14.
78. van Rijckevorsel K, Boon P, Hauman H, Legros B, Ossemanns M, Sadzot B, Schmedding E, van Zandijcke M. Standards of care for adults with convulsive status epilepticus: Belgian consensus recommendations. *Acta Neurol Belg*. 2005;105(3): 111-8.
79. Varelas PN, Mirski MA. Status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(6):469-76.
80. Privitera M, Hoffman M, Moore JL, Jester D. EEG detection of nontonic-clonic status epilepticus in patients with altered consciousness. *Epilepsy Res*. 1994;18(2):155-66.
81. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2000;1(5): 301-14.
82. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2051-6.
83. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA*. 1983;249(11):1452-4.
84. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2012;366(7): 591-600.
85. Alvarez N, Besag F, Iivanainen M. Use of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 1998;42(Suppl 1):1-15.
86. Troester MM, Hastriter EV, Ng YT. Dissolving oral clonazepam wafers in the acute treatment of prolonged seizures. *J Child Neurol*. 2010;25(12):1468-72.
87. Treiman DM, Walker MC. Treatment of seizure emergencies: convulsive and non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2006;68(Suppl 1):S77-82.
88. Appleton R, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37(8):682-8.
89. Walker JE, Homan RW, Vasko MR, Crawford IL, Bell RD, Tasker WG. Lorazepam in status epilepticus. *Ann Neurol*. 1979;6(3):207-13.
90. Cock HR, Schapira AH. A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *QJM*. 2002;95(4):225-31.
91. Crawford TO, Mitchell WG, Snodgrass SR. Lorazepam in childhood status epilepticus and serial seizures: effectiveness and tachyphylaxis. *Neurology*. 1987;37(2):190-5.
92. Kapur J. Prehospital treatment of status epilepticus with benzodiazepines is effective and safe. *Epilepsy Curr*. 2002;2(4): 121-4.
93. Treiman DM. Treatment of convulsive status epilepticus. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:273-85.
94. Prasad K, Krishnan PR, Al-Roomi K, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63(6):640-7.
95. Giang DW, McBride MC. Lorazepam versus diazepam for the treatment of status epilepticus. *Pediatr Neurol*. 1988;4(6): 358-61.
96. Labar DR, Ali A, Root J. High-dose intravenous lorazepam for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurology*. 1994; 44(8):1400-3.

97. Sreenath TG, Gupta P, Sharma KK, Krishnamurthy S. Lorazepam versus diazepam-phenytoin combination in the treatment of convulsive status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):162-8.
98. Qureshi A, Wassmer E, Davies P, Berry K, Whitehouse WP. Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children. *Seizure*. 2002;11(3):141-4.
99. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010;17(6):575-82.
100. Nakken KO, Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(2):99-103.
101. Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gurer YK. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44(9):771-6.
102. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ*. 2000;321(7253):83-6.
103. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9481):205-10.
104. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9153):623-6.
105. Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav*. 2004;5(2):253-5.
106. Yoshikawa H, Yamazaki S, Abe T, Oda Y. Midazolam as a firstline agent for status epilepticus in children. *Brain Dev*. 2000;22(4):239-42.
107. Brevoord JC, Joosten KF, Arts WF, van Rooij RW, de Hoog M. Status epilepticus: clinical analysis of a treatment protocol based on midazolam and phenytoin. *J Child Neurol*. 2005;20(6): 476-81.
108. Koul RL, Raj Aithala G, Chacko A, Joshi R, Elbualy M. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child*. 1997;76(5):445-8.
109. Nicol CF, Tutton JC, Smith BH. Parenteral diazepam in status epilepticus. *Neurology*. 1969;19(4):332-43.
110. Parsonage MJ, Norris JW. Use of diazepam in treatment of severe convulsive status epilepticus. *Br Med J*. 1967;3(5557): 85-8.
111. Dieckmann RA. Rectal diazepam for prehospital pediatric status epilepticus. *Ann Emerg Med*. 1994;23(2):216-24.
112. McMorris S, McWilliam PK. Status epilepticus in infants and young children treated with parenteral diazepam. *Arch Dis Child*. 1969;44(237):604-11.
113. Lombroso CT. Treatment of status epilepticus with diazepam. *Neurology*. 1966;16(7):629-34.
114. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology*. 1988;38(2):202-7.
115. Sugai K. Treatment of convulsive status epilepticus in infants and young children in Japan. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;186:62-70.
116. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, Lampl Y. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(5):296-300.
117. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*. 2006;67(2):340-2.
118. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003723.
119. Swisher CB, Doreswamy M, Gingrich KJ, Vredenburg JJ, Kolls BJ. Phenytoin, levetiracetam, and pregabalin in the acute management of refractory status epilepticus in patients with brain tumors. *Neurocrit Care*. 2011;16(1):109-13.
120. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology*. 2005;64(2):353-5.
121. Giroud M. Use of injectable valproic acid in status epilepticus: a pilot study. *Clinical Drug Investig*. 1993;5:154.
122. Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus: experience in 102 adult patients. *Seizure*. 2005;14(3):164-9.
123. Berning S, Boesebeck F, van Baalen A, Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J Neurol*. 2009;256(10):1634-42.
124. Eue S, Grumbt M, Muller M, Schulze A. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav*. 2009;15(4):467-9.
125. Beyenburg S, Reuber M, Maraite N. Intravenous levetiracetam for epileptic seizure emergencies in older people. *Gerontology*. 2009;55(1):27-31.
126. Ruegg S, Naegelin Y, Hardmeier M, Winkler DT, Marsch S, Fuhr P. Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. *Epilepsy Behav*. 2008;12(3):477-80.

127. Rupprecht S, Franke K, Fitzek S, Witte OW, Hagemann G. Levetiracetam as a treatment option in non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2007;73(3):238-44.
128. Fattouch J, Di Bonaventura C, Casciato S, Bonini F, Petrucci S, Lapenta L, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo AT. Intravenous levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(6):418-21.
129. Abend NS, Monk HM, Licht DJ, Dlugos DJ. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(4): 505-10.
130. Uges JW, van Huizen MD, Engelsman J, Wilms EB, Touw DJ, Peeters E, Vecht CJ. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia.* 2009;50(3):415-21.
131. Yu KT, Mills S, Thompson N, Cunanan C. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia.* 2003;44(5):724-6.
132. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure.* 2007;16(6):527-32.
133. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia.* 2011;52(7):1292-6.
134. Chen L, Feng P, Wang J, Liu L, Zhou D. Intravenous sodium valproate in mainland China for the treatment of diazepam refractory convulsive status epilepticus. *J Clin Neurosci.* 2009; 16(4):524-6.
135. Olsen KB, Tauboll E, Gjerstad L. Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2007;187:51-4.
136. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology.* 2000;55(5): 722-4.
137. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):696-703.
138. Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, Snodgrass SR. Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. *Neurology.* 1988;38(7):1035-40.
139. Lowenstein DH, Aminoff MJ, Simon RP. Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. *Neurology.* 1988;38(3):395-400.
140. Moddel G, Bunten S, Dobis C, Kovac S, Dogan M, Fischera M, Dziewas R, Schabitz WR, Evers S, Happe S. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(6):689-92.
141. Gamez-Leyva G, Aristin JL, Fernandez E, Pascual J. Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus: a retrospective case series. *CNS Drugs.* 2009;23(11):983-7.
142. Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol.* 2002;17(2):106-10.
143. Ozdemir D, Gulez P, Uran N, Yendur G, Kavakli T, Aydin A. Efficacy of continuous midazolam infusion and mortality in childhood refractory generalized convulsive status epilepticus. *Seizure.* 2005;14(2):129-32.
144. Prasad A, Worrall BB, Bertram EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2001;42(3):380-6.
145. Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, Yigiter R. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurol Sci.* 2002;23(4):177-82.
146. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit Care Med.* 1993;21(7):991-4.
147. Kumar A, Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med.* 1992;20(4):483-8.
148. Koul R, Chacko A, Javed H, Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol.* 2002;17(12):908-10.
149. Igartua J, Silver P, Maytal J, Sagy M. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. *Crit Care Med.* 1999; 27(9):1982-5.
150. Morrison G, Gibbons E, Whitehouse WP. High-dose midazolam therapy for refractory status epilepticus in children. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2070-6.
151. Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics.* 2002;110(6):1177-81.
152. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2281-7.
153. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, Mervaala E, Ruokonen E. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med.* 2006;32(7):1075-9.
154. van Gestel JP, Blusse van Oud-Alblas HJ, Malingre M, Ververs FF, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology.* 2005; 65(4):591-2.
155. Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3024-30.

156. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Relapse and survival after barbiturate anesthetic treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1996;37(9):863-7.
157. ter Maaten JC, Strack van Schijndel RJ, Heimans JJ, Schreuder WO. Ten patients with refractory status epilepticus in an intensive care department. *Neth J Med*. 1998;53(6):260-5.
158. Partinen M, Kovanen J, Nilsson E. Status epilepticus treated by barbiturate anaesthesia with continuous monitoring of cerebral function. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6263):520-1.
159. Tripathi M, Vibha D, Choudhary N, Prasad K, Srivastava MV, Bhatia R, Chandra SP. Management of refractory status epilepticus at a tertiary care centre in a developing country. *Seizure*. 2010;19(2):109-11.
160. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol*. 2007;22(10):1191-7.
161. Uberall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology*. 2000;54(11):2188-9.
162. Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, Hamer HM, Rosenow F. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(5):588-9.
163. Patel NC, Landan IR, Levin J, Szaflarski J, Wilner AN. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. *Seizure*. 2006;15(3):137-41.
164. Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2009;14(1):215-8.
165. Miyahara A, Saito Y, Sugai K, Nakagawa E, Sakuma H, Komaki H, Sasaki M. Reassessment of phenytoin for treatment of late stage progressive myoclonus epilepsy complicated with status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2009;84(2-3):201-9.
166. Albers JM, Model G, Dittrich R, Steidl C, Suntrup S, Ringelstein EB, Dziewas R. Intravenous lacosamide: an effective add-on treatment of refractory status epilepticus. *Seizure*. 2011;20(5):428-30.
167. Goodwin H, Hinson HE, Shermock KM, Karanjia N, Lewin JJ 3rd. The use of lacosamide in refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2011;14(3):348-53.
168. Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, Larch J, Rosenow F, Rossetti AO, Tilz C, Trinka E. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(2):137-41.
169. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology*. 2003;60(2):332-4.
170. Shearer P, Riviello J. Generalized convulsive status epilepticus in adults and children: treatment guidelines and protocols. *Emerg Med Clin North Am*. 2011;29(1):51-64.
171. Rossetti AO. Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 8):52-5.
172. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-18.
173. Cooper AD, Britton JW, Rabinstein AA. Functional and cognitive outcome in prolonged refractory status epilepticus. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1505-9.
174. Lee WK, Liu KT, Young BW. Very-high-dose phenobarbital for childhood refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol*. 2006;34(1):63-5.
175. Mirski MA, Williams MA, Hanley DF. Prolonged pentobarbital and phenobarbital coma for refractory generalized status epilepticus. *Crit Care Med*. 1995;23(2):400-4.
176. Bramstedt KA, Morris HH, Tanner A. Now we lay them down to sleep: ethical issues with the use of pharmacologic coma for adult status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2004;5(5):752-5.
177. Dara SI, Tungpalan LA, Manno EM, Lee VH, Moder KG, Keegan MT, Fulgham JR, Brown DR, Berge KH, Whalen FX, et al. Prolonged coma from refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2006;4(2):140-2.
178. Kramer U, Shorer Z, Ben-Zeev B, Lerman-Sagie T, Goldberg- Stern H, Lahat E. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol*. 2005;20(3):184-7.
179. Mewasingh LD, Sekhara T, Aeby A, Christiaens FJ, Dan B. Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus. *Seizure*. 2003;12(7):483-9.
180. Haberlandt E, Weger C, Sigl SB, Rauchenzauner M, Scholl- Burgi S, Rostasy K, Karall D. Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. *Pediatr Neurol*. 2010;42(1):21-7.
181. Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G, Mantegazza R, Giordano L, Villani F, Capovilla G, et al. Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology*. 2003;61(12):1807-10.
182. Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol*. 2004;61(8):1254-9.
183. Kofke WA, Young RS, Davis P, Woelfel SK, Gray L, Johnson D, Gelb A, Meeke R, Warner DS, Pearson KS, et al. Isoflurane for refractory status epilepticus: a clinical series. *Anesthesiology*. 1989;71(5):653-9.
184. Zamponi N, Rychlicki F, Corpaci L, Cesaroni E, Trignani R. Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic 1 epilepsy in very young children. *Neurosurg Rev*. 2008;31(3):291-7.

185. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*. 2009;50(5):1220-8.
186. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol*. 2008;38(6):377-90.
187. Nababout R. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia (Copenhagen)*. 2010;51(10):2033.
188. Nam SH, Lee BL, Lee CG, Yu HJ, Joo EY, Lee J, Lee M. The role of ketogenic diet in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2011;52(11):e181-4.
189. Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringer MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2008;9(2):189-97.
190. Orlowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med*. 1984;12(4):367-72.
191. Kamel H, Cornes SB, Hegde M, Hall SE, Josephson SA. Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: a case series. *Neurocrit Care*. 2010;12(2):204-10.
192. Rotenberg A, Muller P, Birnbaum D, Harrington M, Riviello JJ, Pascual-Leone A, Jensen FE. Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(12):2697-702.
193. Loddenkemper T, Cosmo G, Kotagal P, Haut J, Klaas P, Gupta A, Lachhwani DK, Bingaman W, Wyllie E. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. *Neurosurgery*. 2009;64(2):328-37. discussion 337.
194. Alexopoulos A, Lachhwani DK, Gupta A, Kotagal P, Harrison AM, Bingaman W, Wyllie E. Resective surgery to treat refractory status epilepticus in children with focal epileptogenesis. *Neurology*. 2005;64(3):567-70.
195. Ng YT, Kerrigan JF, Reke HL. Neurosurgical treatment of status epilepticus. *J Neurosurg*. 2006;105(Suppl 5):378-81.
196. Ma X, Liporace J, O'Connor MJ, Sperling MR. Neurosurgical treatment of medically intractable status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2001;46(1):33-8.
197. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology*. 2009;72(8):744-9.
198. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosen I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1838-44.
199. Rossetti AO. What is the value of hypothermia in acute neurologic diseases and status epilepticus? *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 8):64-6.
200. de Pont AC, de Jager CP, van den Bergh WM, Schultz MJ. Recovery from near drowning and postanoxic status epilepticus with controlled hypothermia. *Neth J Med*. 2011;69(4):196-7.
201. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 8):53-6.
202. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, Wiebe S, Gronseth GS, Thurman D, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency. *Neurology*. 2009;73(2):126-32.
203. Jagoda A, Riggio S. Emergency department approach to managing seizures in pregnancy. *Ann Emerg Med*. 1991;20(1):80-5.
204. Karnad DR, Guntupalli KK. Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10):S362-71.
205. Molgaard-Nielsen D. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *J Am Med Assoc*. 2011;305(19):1996-2002.
206. Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D: Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(10):CD000128.
207. Appleton R, Choonara I, Martland T, Phillips B, Scott R, Whitehouse W. The treatment of convulsive status epilepticus in children. The status epilepticus working party, members of the status epilepticus working party. *Arch Dis Child*. 2000;83(5): 415-9.
208. Singhi S, Banerjee S, Singhi P. Refractory status epilepticus in children: role of continuous diazepam infusion. *J Child Neurol*. 1998;13(1):23-6.
209. Vespa PM, Nuwer MR, Nenov V, Ronne-Engstrom E, Hovda DA, Bergsneider M, Kelly DF, Martin NA, Becker DP. Increased incidence and impact of nonconvulsive and convulsive seizures after traumatic brain injury as detected by continuous electroencephalographic monitoring. *J Neurosurg*. 1999;91(5):750-60.
210. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology*. 2004;62(10): 1743-8.
211. Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological/neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1090-4.
212. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, Saver J, Nuwer MR, Frazee JG, McArthur DA, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003;60(9): 1441-6.
213. Varelas PN, Hacin-Bey L, Hether T, Terranova B, Spanaki MV. Emergent electroencephalogram in the intensive care unit: indications and diagnostic yield. *Clin EEG Neurosci*. 2004;35(4): 173-80.
214. Jordan KG. Neurophysiologic monitoring in the neuroscience intensive care unit. *Neurol Clin*. 1995;13(3):579-626.

215. Legriel S, Bruneel F, Sediri H, Hilly J, Abbosh N, Lagarrigue MH, Troche G, Guezennec P, Pico F, Bedos JP. Early EEG monitoring for detecting postanoxic status epilepticus during therapeutic hypothermia: a pilot study. *Neurocrit Care*. 2009; 11(3):338-44.
216. Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: an overview. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21(5):332-40.
217. Shahwan A, Bailey C, Shekerdemian L, Harvey AS. The prevalence of seizures in comatose children in the pediatric intensive care unit: a prospective video-EEG study. *Epilepsia*. 2010;51(7): 1198-204.
218. Abend NS. Nonconvulsive seizures are common in critically ill children. *Neurology*. 2011;76(12):1071-7.
219. Hahn CD. Nonconvulsive seizures among critically ill children: look and you shall find. *Neurology*. 2011;76(12):1036-7.
220. Vespa PM, Miller C, McArthur D, Eliseo M, Etchepare M, Hirt D, Glenn TC, Martin N, Hovda D. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. *Crit Care Med*. 2007;36(7):2218-9.
221. Vulliemoz S, Perrig S, Pellise D, et al. Imaging compatible electrodes for continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *J Clin Neurophysiol*. 2009;26(4):236-43.
222. Ives J. New chronic EEG electrode for critical/intensive care unit monitoring. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22(2):119-23.
223. Vespa P. Continuous EEG monitoring for the detection of seizures in traumatic brain injury, infarction, and intracerebral hemorrhage: "to detect and to protect" . *J Clin Neurophysiol*. 2005;22(2):99-106.
224. Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, Caron M, Shalmon E, Hovda DA, Martin NA, Becker DP. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Neurosurg*. 1998;89(6):971-82.
225. Vespa PM, McArthur D, O'Phelan K, Glenn T, Etchepare M, Kelly D, Bergsneider M, Martin NA, Hovda DA. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(7):865-77.
226. Vespa P, McArthur DL, Glenn T, et al. Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy. *Neurology*. 2010;75(9):792-8.
227. Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. *J Neurol Sci*. 2003;211(1-2): 37-41.
228. Goodkin HP, Yeh JL, Kapur J. Status epilepticus increases the intracellular accumulation of GABAA receptors. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci*. 2005;25(23):5511-20.
229. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci*. 2005;25(34):7724-33.
230. Goodkin HR, Joshi S, Kozhemyakin M, Kapur J. Impact of receptor changes on treatment of status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 8):14-5.
231. Goodkin HP, Buck ML. Still orphans: antiepileptic drug trials in children under 2 years of age. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2): 2093-4.
232. Meldrum BS. Excitatory amino acids in epilepsy and potential novel therapies. *Epilepsy Res*. 1992;12(2):189-96.
233. Yen W, Williamson J, Bertram EH, Kapur J. A comparison of three NMDA receptor antagonists in the treatment of prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2004;59(1):43-50.
234. Lauritzen M. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(1):17-35.
235. Hartings JA. Spreading depolarizations have prolonged direct current shifts and are associated with poor outcome in brain trauma. *Brain*. 2011;134(5):1529-40.
236. Dohmen C. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol*. 2008;63(6):720-8.
237. Dreier JP. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain*. 2006;129(12):3224-37.
238. Dreier JP, Major S, Pannek HW, Woitzik J, Scheel M, Wiesenthal D, Martus P, Winkler MK, Hartings JA, Fabricius M, et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. *Brain*. 2012;135(Pt 1):259-75.
239. Fabricius M. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(9):1973.
240. Waziri A. Intracortical electroencephalography in acute brain injury. *Annals of neurology*. 2009;66(3):366-77.
241. Treiman DM. The role of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Neurology*. 1990;40(5 Suppl 2):32-42.
242. Nei M, Lee J-M, Shanker VL, Sperling MR. The EEG and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(2):157-63.
243. Chen DK, So YT, Fisher RS. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 2005;65(5):668-75.
244. DeGiorgio CM, Heck CN, Rabinowicz AL, Gott PS, Smith T, Correale J. Serum neuron-specific enolase in the major subtypes of status epilepticus. *Neurology*. 1999;52(4):746-9.
245. Treiman DMGL, Marsh ST. Characterization of experimental status epilepticus by nonlinear dynamical analysis of the EEG. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 8):304.

246. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, So E, Kaplan PW, Jordan KG, Herman ST, LaRoche SM, Young B, Bleck TP, et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *J Clin Neurophysiol.* 2005;22(2):128-35.