

【编者按】 21 世纪以来,我国的神经重症专业迅速发展,相继成立了中华医学会神经病学分会神经重症协作组和中国医师协会神经内科医师分会神经重症专业委员会,并连续发表了数篇神经重症专业相关共识,其中《惊厥性癫痫持续状态监护与治疗(成人)中国专家共识》于 2014 年发表在《中华神经科杂志》。受本期执行编委首都医科大学宣武医院宿英英教授的嘱托,本刊以转载形式重新刊发此共识,并配合本期专题“神经重症:癫痫持续状态”同时刊出,既推动了共识的进一步传播和讨论,又系统、详尽地介绍了我国癫痫持续状态的发展背景、研究现状和面临的问题。期望通过本期专题的刊出,使更多的神经科、重症医学科和急诊科医师在处理癫痫持续状态时有所裨益。

惊厥性癫痫持续状态监护与治疗 (成人)中国专家共识

中华医学会神经病学分会神经重症协作组

【关键词】 癫痫持续状态; 惊厥; 重症监护病房; 指南; 中国; 成年人; 综述

【Key words】 Status epilepticus; Convulsions; Intensive care units; Guidelines; China; Adult; Review

Expert consensus of care and treatment for convulsive status epilepticus in China (adults)

Neurocritical Care Committee of Chinese Society of Neurology

Corresponding author: SU Ying-ying (Email: tangsuyingying@sina.com)

This study was supported by National Key Department of Neurology and Critical Care Medicine Funded by Chinese Health and Family Planning Commission.

癫痫持续状态(SE)是高病死率和高病残率的神经科常见急危重症。据国外文献报道病死率为 3%~33%^[1]。中国西南部地区 SE 的病死率为 15.8%^[2]。早期规范的药物治疗和系统全面的生命支持,能防止因惊厥时间过长导致的不可逆性脑损伤和重要脏器功能损伤,成为改变 SE 不良预后的关键^[3-4]。2010 年欧洲神经病学学会联盟的《成人癫痫持续状态治疗指南》(简称欧洲指南)和 2012 年美国神经重症学会癫痫持续状态指南编写委员会的《癫痫持续状态的评估与处理指南》(简称美国指南)相继发表^[5-6],而迄今为止,中国尚无结合国内医疗现

状和基于循证医学证据的相关指导性文件。为此,中华医学会神经病学分会神经重症协作组组织国内相关专家(神经科医师、神经重症医师、临床药师)撰写了《惊厥性癫痫持续状态监护与治疗(成人)中国专家共识》,希望对广大神经科医师、重症医学科医师、急诊科医师和临床药师的医疗实践有所借鉴与帮助。撰写方法:对癫痫持续状态(成人)文献(1962 年-2012 年 10 月,来自 Medline 数据库)进行检索与复习,采用 2011 版牛津循证医学中心证据分级标准进行证据级别确认和推荐意见确认^[7],对证据暂不充分,但专家讨论达到高度共识的意见提高推荐级别(A 级推荐)。

一、定义

SE:1981 年国际抗癫痫联盟(ILAE)分类和术语委员会将 SE 定义为:一次抽搐发作持续足够长时间,或反复抽搐发作而发作间期意识未恢复^[8]。2001 年 ILAE 分类和术语委员会修改 SE 定义为^[9]:

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.11.002

基金项目:国家临床重点专科建设项目-神经内科;国家临床重点专科建设项目-重症医学科

通讯作者:宿英英,100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科,Email:tangsuyingying@sina.com

发作时间超过该类型大多数患者的发作持续时间,或反复发作,在发作间期中枢神经系统功能未恢复到正常基线。随着临床试验和基础研究的不断深入^[10-13],SE 发作持续时间的限定从最早 30 min^[14],逐渐缩短至 Lowenstein 等^[15]提出的适合临床应用的操作定义,即每次惊厥发作持续 5 min 以上,或 2 次以上发作,发作间期意识未能完全恢复。

惊厥性癫痫持续状态(CSE):在所有癫痫持续状态发作类型中 CSE 最急、最重,表现为持续的肢体强直、阵挛或强直-阵挛,并伴有意识障碍(包括意识模糊、嗜睡、昏睡、昏迷)^[6]。

微小发作持续状态(SSE):是非惊厥性癫痫持续状态(NCSE)的一种类型,常发生在 CSE 发作后期,表现为不同程度意识障碍伴(或不伴)微小面肌、眼肌、肢体远端肌肉的节律性抽动,脑电图显示持续性痫性放电活动^[16-18]。

难治性癫痫持续状态(RSE):当足够剂量的一线抗 SE 药物,如苯二氮草类药物后续另一种抗癫痫药物(AEDs)治疗仍无法终止惊厥发作和脑电图痫性放电时,称为 RSE^[5,19-20]。

超级难治性癫痫持续状态(super-RSE):2011 年 Shorvon^[21]在第 3 届伦敦-因斯布鲁克 SE 研讨会上提出:当麻醉药物治疗 SE 超过 24 h(包括麻醉剂维持或减量过程),临床惊厥发作或脑电图痫性放电仍无法终止或复发时,定义为 super-RSE。

推荐意见

1. 推荐 Lowenstein 的 SE 操作定义,以尽早开始 AEDs 初始治疗(A 级推荐)。

2. 推荐 CSE 定义,以强调治疗快速跟进的重要性(A 级推荐)。

3. 推荐 SSE 定义,以加强临床观察和脑电图监测,并指导后续药物治疗(A 级推荐)。

4. 推荐 RSE 定义,以强化药物治疗和生命支持(A 级推荐)。

5. 推荐 super-RSE 定义,以探讨有效治疗方法(A 级推荐)。

二、终止惊厥性癫痫持续状态

CSE 的治疗目标是迅速终止惊厥发作和脑电图痫性放电。1998 年美国一项纳入 384 例 CSE 患者的多中心随机对照试验(RCT)研究显示:劳拉西泮(0.1 mg/kg 静脉注射)、或地西泮(0.15 mg/kg 静脉注射)后续苯妥英钠(18 mg/kg 静脉注射)、或苯巴比妥(15 mg/kg 静脉注射)、或苯妥英钠(18 mg/kg 静脉注

射),以上 4 种初始药物治疗方案的控制率分别为 64.9%、55.8%、58.2% 和 43.6%,其中劳拉西泮、地西泮注射后续苯妥英钠、苯巴比妥控制率相近($P=0.12$)^[22](2 级证据)。2001 年美国一项纳入 205 例 CSE 患者的多中心 RCT 研究显示:劳拉西泮(2 mg 静脉注射)和地西泮(安定,5 mg 静脉注射)控制率分别为 59.1% 和 42.6%^[23](2 级证据)。2006 年印度一项纳入 68 例 CSE 患者的 RCT 研究显示:丙戊酸(30 mg/kg 静脉注射)和苯妥英钠(18 mg/kg 静脉注射)的控制率分别为 66% 和 42% ($P=0.046$)^[24](2 级证据)。2011 年印度一项纳入 79 例 CSE 患者的 RCT 研究显示:左乙拉西坦(20 mg/kg 静脉注射)和劳拉西泮(0.1 mg/kg 静脉注射)的控制率分别为 76.3% 和 75.6% ($P=1.00$)^[25](2 级证据)。2012 年美国一项纳入 893 例 CSE 患者的院前多中心非劣效性 RCT 研究显示:咪达唑仑(10 mg 肌肉注射)和劳拉西泮(4 mg 静脉注射)的控制率分别为 73.4% 和 63.4% ($P<0.01$),提示疗效相近^[26](2 级证据)。

苯二氮草类药物初始治疗失败后可选择其他 AEDs 治疗。2007 年印度一项纳入 100 例地西泮(0.2 mg/kg)2 次静脉注射控制 CSE 失败患者的 RCT 研究显示:丙戊酸(20 mg/kg)和苯妥英钠(20 mg/kg)静脉注射的控制率分别为 88% 和 84% ($P>0.05$)^[27](2 级证据)。2011 年中国一项纳入 66 例地西泮(0.2 mg/kg)2 次静脉注射控制 CSE 失败患者的 RCT 研究显示:丙戊酸(30 mg/kg)静脉注射后续静脉泵注[1~2 mg/(kg·h)]维持和地西泮(0.2 mg/kg)静脉注射后续静脉泵注(4 mg/h)维持的控制率分别为 50% 和 56% ($P=0.652$)^[28](2 级证据)。

2010 年的欧洲指南^[5]推荐初始治疗药物主要为劳拉西泮,或地西泮后续苯妥英钠。2012 年的美国指南^[6]推荐初始治疗药物主要为劳拉西泮,或地西泮,或咪达唑仑,或左乙拉西坦,或苯巴比妥,或丙戊酸。

推荐意见

1. 初始治疗首选静脉注射劳拉西泮 0.1 mg/kg (1~2 mg/min)。若无劳拉西泮,可选择静脉输注地西泮 10 mg (2~5 mg/min) 后续苯妥英钠 18 mg/kg (<50 mg/min)。若无苯妥英钠,可以选择地西泮 10 mg (2~5 mg/min) 静脉注射后续 4 mg/h 静脉泵注,或丙戊酸 15~45 mg/kg [<6 mg/(kg·min)] 静脉推注后续 1~2 mg/(kg·h) 静脉泵注,或苯巴比妥 15~20 mg/kg (50~100 mg/min) 静脉注射,或左乙拉西坦 1000~

3000 mg 静脉注射,或咪达唑仑 10 mg 肌肉注射(静脉通路无法建立时,B级推荐)。

2. 首选药物失败,可选择后续其他 AEDs(D 级推荐)。

3. CSE 终止标准为临床发作终止,脑电图痫性放电消失,患者意识恢复。CSE 终止后,即刻予以同种或同类肌肉注射或口服药物过渡治疗,如苯巴比妥、丙戊酸、左乙拉西坦、氯硝西泮等;注意口服药物的替换需达到稳态血药浓度(5~7 个半衰期),在此期间,静脉药物至少持续 24 h,并根据替换药物的血药浓度监测结果逐渐减量(A 级推荐)。

4. 另外,CSE 治疗期间推荐脑电图监测,以指导药物治疗(A 级推荐)。

三、终止难治性癫痫持续状态

一旦初始治疗失败,31%~43%的患者将进入 RSE,其中 50% 的患者可能成为 super-RSE^[29-30]。此时,紧急处理除了即刻静脉输注麻醉药物外,还须予以必要的生命支持与器官保护,以防惊厥时间过长导致不可逆的脑损伤和重要脏器功能损伤^[4]。2002 年美国一项纳入 193 例 RSE 患者系统评价(回顾性队列研究或病例报道)显示:戊巴比妥[负荷量 13 mg/kg 静脉注射,维持量 0.25~5.28 mg/(kg·h) 静脉泵注]给药 1~6 h 的癫痫复发率(8%)明显低于咪达唑仑[负荷量 0.2 mg/kg 静脉注射,维持量 0.04~0.40 mg/(kg·h)]和丙泊酚[负荷量 1 mg/kg 静脉注射,维持量 0.94~12.32 mg/(kg·h)]的复发率(23%, $P < 0.01$);戊巴比妥给药 6 h 后癫痫复发率(12%)低于咪达唑仑和丙泊酚(42%, $P < 0.01$);戊巴比妥(3%)换药率(首选麻醉剂治疗失败后更换另一种 AEDs)低于咪达唑仑和丙泊酚(21%, $P < 0.01$);麻醉剂注射 6 h 后脑电图呈现抑制模式的癫痫复发率(4%)低于仅临床抽搐控制的癫痫复发率(53%, $P < 0.01$)^[31](2 级证据)。2011 年瑞士一项纳入 24 例 RSE 患者的 RCT 研究显示:丙泊酚(负荷量 2 mg/kg 静脉注射,并持续静脉泵注维持)和巴比妥类药物(戊巴比妥 5 mg/kg 或硫喷妥 2 mg/kg 静脉注射并持续静脉泵注维持)以脑电图暴发抑制(抑制 5~15 s)模式并持续 36~48 h 为目标的控制率分别为 44% 和 22%($P = 0.40$),两药疗效差异无统计学意义^[32](2 级证据)。脑电图呈暴发抑制模式或等电位模式通常作为麻醉深度的目标,因此,持续脑电图监测尤显重要^[33-34](4 级证据)。关于 RSE 终止后如何选择过渡药物尚无相关研究。

推荐意见

1. 推荐选择咪达唑仑[0.2 mg/kg 静脉注射,后续持续静脉泵注 0.05~0.40 mg/(kg·h)],或者丙泊酚[2~3 mg/kg 静脉注射,追加 1~2 mg/kg 直至发作控制,后续持续静脉泵注 4~10 mg/(kg·h);B 级推荐]。

2. 尽管戊巴比妥有证据显示疗效确切,但考虑到药物不良反应,故不作为常规推荐(A 级推荐)。

3. 推荐的脑电图监测目标为脑电图痫性放电停止,并维持 24~48 h(A 级推荐)。

4. RSE 终止后,即刻予以口服 AEDs,如左乙拉西坦、卡马西平(或奥卡西平)、丙戊酸等单药或联合药物治疗。口服药物的替换需达到稳态血药浓度(5~7 个半衰期),静脉用药至少持续 24~48 h,方可依据替换药物血药浓度逐渐减少静脉输注麻醉药物(A 级推荐)。

四、终止超级难治性癫痫持续状态

Super-RSE 因常用麻醉药物不能终止抽搐发作而正处于积极探索与研究阶段。

氯胺酮麻醉剂:有文献报道氯胺酮治疗 20 例 super-RSE 患者中,12 例有效,8 例失败^[35-36](4 级证据)。氯胺酮最大的优点是心血管抑制的不良反应少,但可能存在神经毒性^[37](4 级证据)。当常用麻醉药物治疗无效或不能避免严重心血管不良反应时可试用。

吸入性麻醉剂:文献报道异氟烷或醚氟烷治疗 30 例 super-RSE 患者中,27 例有效,3 例失败^[38](4 级证据)。异氟烷和醚氟烷最大的优点是容易掌控。当常用麻醉药物治疗无效时可以试用,但必须衡量治疗风险,尤其是神经毒性等严重不良反应^[39](4 级证据)。

免疫调节剂:有文献报道皮质类固醇(静脉注射甲泼尼龙 1 g,连续 3~5 d)治疗 37 例 super-RSE 患者中,31 例有效,6 例失败^[40](4 级证据),但其最佳剂量、疗程和疗效均不明确;静脉注射免疫球蛋白[0.4 mg/(kg·h),连续 3~5 d]治疗 43 例 super-RSE 患者中,10 例有效,33 例失败^[41](4 级证据);血浆置换(置换 1.0~1.5 倍血浆容量,隔日 1 次,连续 5~6 次)治疗 14 例 super-RSE 患者中,12 例有效,2 例失败^[42](4 级证据)。考虑免疫介导机制参与的 super-RSE,可尝试免疫调节治疗。

低温:低温治疗 super-RSE 的成人病例报道共 10 例,全部有效。低温治疗的理论基础是神经保护和减轻脑水肿^[43]。低温(31~35℃)时需用麻醉药

物,正是低温(持续 20~61 h)与麻醉药物的联合使临床抽搐发作和脑电图痫性放电有效控制。低温和麻醉药物均有心律失常、肺部感染、血栓形成、肠麻痹、酸碱和电解质失衡等不良反应风险,但这些风险在轻度低温(32~35℃)时可控^[44](4级证据)。

外科手术:外科手术病例报道为 36 例^[45],其中 33 例有效(4级证据)。手术治疗不建议过早进行,当药物治疗完全无效 2 周时可考虑。当 RSE 患者存在多个癫痫起源灶时,手术治疗须慎重。

生酮饮食:2003 和 2010 年分别报道了 15 例儿童和 4 例成人对生酮饮食治疗有效^[46-47](4级证据)。通常的方法是禁食 24 h 后,予以 4:1 生酮饮食,同时避免摄入葡萄糖(密切监测血糖、血清 β -羟丁酸和尿酮体水平)。丙酮酸羧化酶和 β 氧化缺陷的患者禁用生酮饮食。生酮饮食与皮质类固醇同时应用可抑制酮体生成^[47],与丙泊酚同时应用可出现致命性丙泊酚输注综合征^[48](4级证据)。

推荐意见

1. 推荐联合多种治疗方法控制 super-RSE,如氯胺酮麻醉和吸入性药物麻醉(请麻醉科协助)、轻度低温、免疫调节、外科手术和生酮饮食等,但须权衡利弊(C级推荐)。

2. 联合治疗和手术患者须在神经重症监护病房(NICU)严密监护(A级推荐)。

五、生命支持与重要器官保护

NICU 监护:已有大量临床研究显示:CSE 患者,尤其是初始苯二氮䓬类药物治疗失败者,常因持续抽搐发作过长而出现多种严重并发症,如高热、低氧血症、高碳酸血症、肺水肿、心律失常、低血糖、代谢性酸中毒和横纹肌溶解等^[4,19];同时 AEDs 或麻醉药物的应用也可引起多种药物不良反应,如呼吸抑制、循环抑制、肝功能损伤和骨髓功能抑制等^[22-28,49](2级证据)。因此,须对 CSE 患者加强生命体征监测,加强脑电图监测,加强重要器官功能监测,并予以生命支持与器官保护。已有相关指南建议:将 CSE 患者收入 NICU 或 ICU,以加强监护与治疗^[5-6]。

脑功能监测与保护:CSE 患者反复惊厥发作后期可致临床发作不典型(抽搐局限化、幅度减弱),或临床发作控制后处于 NCSE 状态,而其仍有可能影响预后。因此,有必要持续脑电图监测,以发现脑内异常放电^[50]。2010 年美国一项对神经病学临床医师的调查显示:330 位医师中,有 83% 至少每月使用持续脑电图 1 次,持续脑电图监测时间通常为

24 h^[51]。持续脑电图监测在获得痫性放电证据、指导调整药物治疗策略,尤其是判断麻醉药物剂量是否达到脑电图目标方面极具优势^[33-34]。2013 年中国一项纳入 94 例 CSE 患者的前瞻性队列研究结果显示:CSE 初始治疗后,持续脑电图监测到发作间期痫性放电、周期性放电或 NCSE 时,6 h 内存在复发趋势^[52](2级证据)。因此,所有 CSE 患者均应在尽可能短的时间内完成脑电图监测,监测时间至少 48 h,即便 AEDs 减量,也须继续监测,以及时调整药物,预防癫痫复发。此外,还须加强减轻脑水肿等其他脑保护措施。

呼吸功能监测与保护:多项 RCT 研究证实,CSE 患者在临床发作或初始 AEDs 治疗过程中可出现呼吸抑制(5.5%~42.2%),用药期间必须加强呼吸功能监测,必要时可行气管插管和机械通气^[20-27](2级证据)。2013 年中国一项纳入 101 例 CSE 患者的 AEDs 不良反应分析显示:地西洋和苯巴比妥均可导致呼吸抑制(5.2%和 13.0%),并须气管插管和机械通气^[49](2级证据)。对持续抽搐和麻醉药物应用患者,须即刻气管插管和机械通气^[31](2级证据)。RSE 或 super-RSE 患者因持续发作和持续麻醉药物或 AEDs 的应用,意识障碍时间延长,气管插管和机械通气时间延长,从而导致患医院获得性肺炎或呼吸机相关肺炎风险增加,由此必须加强肺炎控制和肺功能保护^[53]。

循环功能监测与保护:2012 年美国一项 893 例多中心 RCT 研究显示:CSE 患者经初始 AEDs 治疗后,低血压发生率为 2.8%^[26](2级证据)。2013 年中国一项 101 例前瞻性队列研究显示:CSE 患者经过初始 AEDs 治疗后,低血压发生率为 7.9%~8.7%^[49](2级证据)。2011 年瑞士一项 23 例 RCT 研究显示:RSE 患者经麻醉剂治疗后,低血压发生率 52.2%^[32](2级证据)。因此,无论 AEDs 还是麻醉药物均须监测血压,必要时予以升压药物。

肝功能监测与保护:2007 年印度一项 100 例 RCT 研究显示,经丙戊酸治疗的 CSE 患者肝功能异常(丙氨酸转氨酶增高)发生率为 4%^[27](2级证据)。2012 年印度一项 79 例 RCT 研究显示,经劳拉西洋治疗的 SE 患者肝功能异常发生率约为 6.3%^[25](2级证据)。2013 年中国一项 101 例前瞻性队列研究显示,经丙戊酸和苯巴比妥治疗的 CSE 患者肝功能异常[血清氨升高和(或)丙氨酸转氨酶升高]发生率分别为 25%和 21.7%,但无一例高血氨脑病发

生^[49](2级证据)。由此提示,用药期间须加强肝功能监测与保护。

胃肠功能监测与保护:原发疾病、癫痫发作后状态 and AEDs(或麻醉剂)均可引发神经性胃肠动力障碍。2008年澳大利亚一项36例危重症患者临床研究显示:应用咪达唑仑联合吗啡患者的胃潴留发生率为95%,应用丙泊酚患者的胃潴留发生率为56%($P < 0.01$)^[54](2级证据)。因此,应用麻醉剂时须监测胃肠动力状态,控制胃残余量 < 100 ml,必要时改鼻胃管为鼻肠管喂养或肠外营养支持^[55]。

骨髓功能监测与保护:2011年中国一项66例RCT研究显示:经丙戊酸治疗的CSE患者中,1例发生骨髓抑制,但未经特殊处理,停药后1个月逐渐恢复正常^[28](2级证据)。2012年印度一项79例RCT研究显示:经左乙拉西坦和劳拉西泮治疗的CSE患者血小板减少发生率分别为17%和5%^[25](2级证据)。因此,用药期间须监测周围血象,必要时药物减量或更换药物。

内环境监测与维持:CSE患者经常出现内环境紊乱,如呼吸性或代谢性酸中毒(35%)、高氮质血症、高钾血症、低钠血症、低血糖或高血糖等,其不仅直接导致神经元损伤,还会引起其他多器官功能损伤。因此,监测和维持酸碱与电解质平衡十分重要。通常代谢性酸中毒随着发作的终止而迅速改善,故不强调过早应用碳酸氢钠溶液。但对持续大量静脉输注以丙二醇或甲醇为溶剂的巴比妥类药物或麻醉剂患者,一旦出现高阴离子间隙性酸中毒,应考虑丙二醇或甲醇中毒可能,须停药或换药。

体温监测与控制:CSE患者经常伴随高热,并导致神经元损伤和多器官系统功能损伤。因此,有必要进行核心(膀胱或直肠)体温监测,以指导体表降温或血管内降温的实施。

血药浓度监测与指导:有条件的情况下,对静脉输注AEDs患者需进行药物血药浓度监测,若血药浓度超出参考值范围,必须注意临床和实验室检查变化,监测可能出现的药物不良反应,并及时予以处理。

推荐意见

1. CSE患者在急诊初始治疗期间须加强监测与治疗;在急诊初始治疗失败后,必须尽早收入NICU(A级推荐)。

2. CSE患者初始治疗后,需持续脑电图监测至少6 h,以便发现脑内异常放电或NCSE;RSE患者麻

醉剂治疗时,需持续脑电图监测至少24~48 h;SE和RSE患者在AEDs或麻醉剂减量过程中,仍需继续监测持续脑电图;其目的在于及时调整治疗方案(B级推荐)。

3. 加强其他脑保护措施,特别是脑水肿的监测与降颅内压药物合理应用(A级推荐)。

4. CSE患者需行呼吸功能监测,如呼吸运动(频率、幅度和节律)、呼气末二氧化碳分压(气管插管患者)、脉搏氧饱和度和动脉血气分析等,必要时需气管插管和(或)机械通气;加强肺炎的预防与治疗(A级推荐)。

5. CSE患者需行循环功能监测,特别是对血压的监测,必要时应给予血管活性药物支持治疗(A级推荐)。

6. CSE患者需行肝功能监测,必要时予以降血氨和降转氨酶药物治疗(B级推荐)。

7. CSE患者需进行胃肠功能,特别是胃肠动力功能的监测,必要时予以鼻肠管喂养或肠外营养支持(B级推荐)。

8. CSE患者需进行骨髓功能监测,必要时减药或换药(B级推荐)。

9. CSE患者需进行内环境监测,维持水、电解质平衡;对常见的低钠血症予以限水和(或)高渗盐补充,但需控制血浆渗透压升高速度,避免渗透性脑病发生;通常不需过早应用碳酸氢钠纠正酸中毒,但对丙二醇或甲醇中毒引起的酸中毒,需停药或换药(D级推荐)。

10. CSE患者需进行核心(膀胱或直肠)体温监测,以指导体表降温或血管内降温实施(D级推荐)。

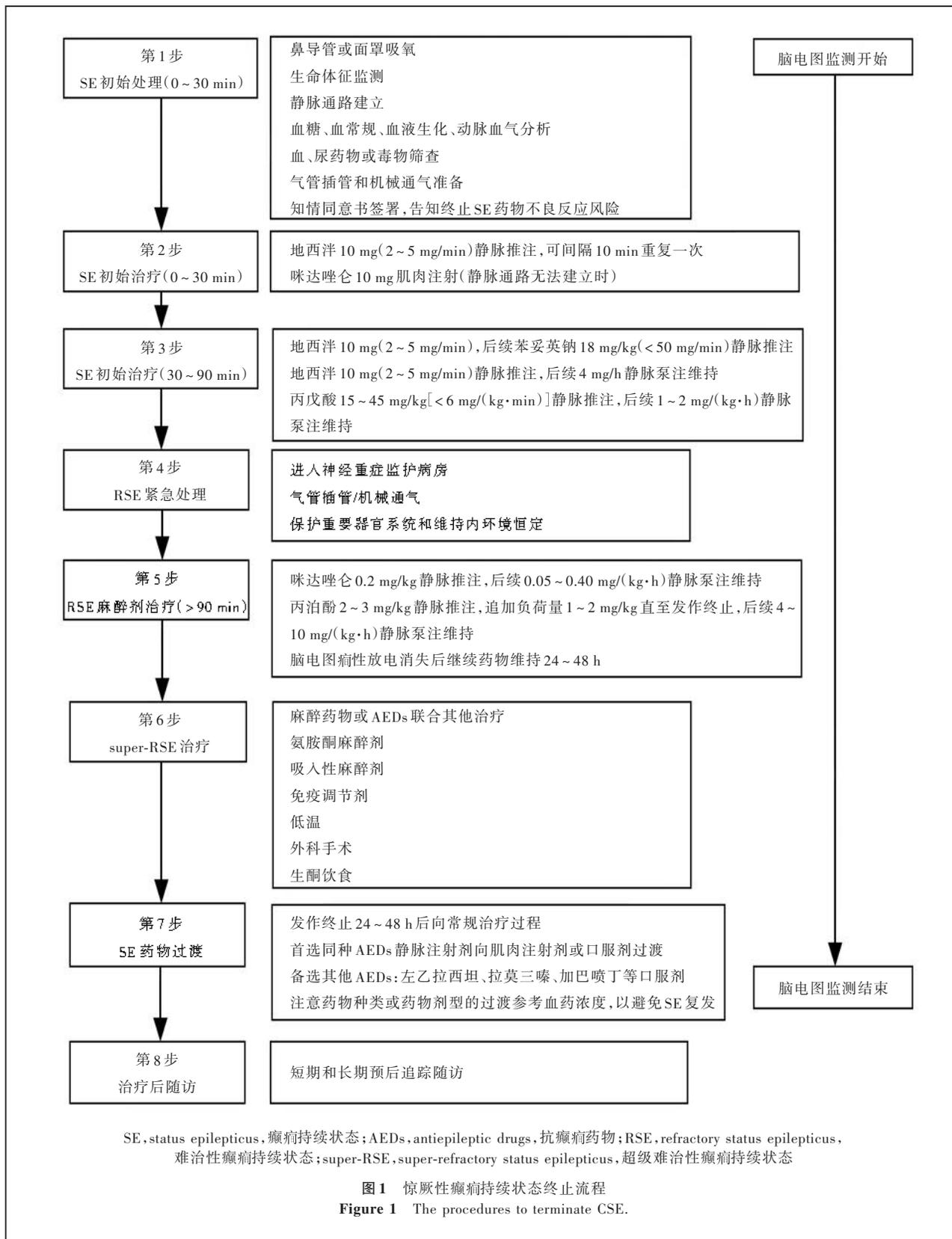
11. 有条件的情况下,可以对CSE患者进行AEDs血药浓度监测,以指导合理用药(D级推荐)。

六、预后追踪

2001年美国一项205例CSE患者的多中心RCT研究显示:9.3%患者于住院期间死亡,16.9%患者出院时遗留神经系统后遗症^[23](3级证据)。2011年中国一项66例CSE患者的RCT研究显示:10.6%患者住院期间死亡,25.8%遗留症状性癫痫^[28](3级证据)。2012年印度一项79例CSE患者的RCT研究显示:30.3%患者住院期间死亡^[25](3级证据)。因此,有必要对CSE患者进行预后追踪,探讨影响预后因素,并提出改善预后建议。

推荐意见

对CSE患者进行近期或远期预后评估,探讨影



响预后因素(B级推荐)。

七、终止 CSE 流程

我们将终止 CSE 的整个流程总结为图 1。

执笔:宿英英、黄旭升、潘速跃、彭斌、江文、田飞、陈卫碧、任国平

中华医学会神经病学分会神经重症协作组专家和相关领域专家(按

姓氏笔画顺序排列): 云南省第一人民医院(丁里); 山西医科大学第一医院(牛小媛); 首都医科大学宣武医院(王玉平); 首都医科大学附属北京天坛医院(王拥军); 重庆医科大学附属第一医院(王学峰); 首都医科大学宣武医院(王育琴); 第四军医大学西京医院(江文); 四川大学华西医院(刘鸣); 首都医科大学附属北京天坛医院(刘丽萍); 青岛大学医学院附属医院(李连弟); 吉林大学第一医院(吴江); 北京大学第一医院(吴逊); 中南大学湘雅医院(肖波); 温州医科大学附属第一医院(张旭); 第三军医大学大坪医院(张猛); 四川大学华西医院(周东); 第四军医大学西京医院(赵钢); 浙江大学医学院附属第二医院(胡颖红); 复旦大学附属华山医院(洪震); 首都医科大学宣武医院(贾建平); 内蒙古自治区人民医院(袁军); 南昌大学第二附属医院(黄卫); 解放军总医院(黄旭升); 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(崔丽英); 首都医科大学宣武医院(宿英英); 大连医科大学附属第一医院(韩杰); 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(彭斌); 解放军总医院(蒲传强); 广州医科大学附属第二医院(廖卫平); 中山大学附属第一医院(曾进胜); 南方医科大学南方医院(潘速跃)

志谢 本共识撰写过程中, 相关领域具有丰富经验的神经重症专家、癫痫病学专家和临床药师完成了初稿、讨论稿和修改稿的反复修订与完善, 在此一并表示诚挚的感谢

参 考 文 献

- [1] Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R; Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*, 2003, 44:964-968.
- [2] Li JM, Chen L, Zhou B, Zhu Y, Zhou D. Convulsive status epilepticus in adults and adolescents of southwest China: mortality, etiology, and predictors of death. *Epilepsy Behav*, 2009, 14:146-149.
- [3] Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology*, 1990, 40(5 Suppl 2):13-23.
- [4] Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*, 1998, 338:970-976.
- [5] Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol*, 2010, 17:348-355.
- [6] Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello JJ Jr, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2012, 17:3-23.
- [7] Howick J, Chalmers I, Glasziou P. The Oxford 2011 levels of evidence. [2013 - 02 - 17]. http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf.
- [8] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 1981, 22:489-501.
- [9] Engel JJ; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2001, 42:796-803.
- [10] Theodore WH, Poaer RJ, Albea P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology*, 1994, 44:1403-1407.
- [11] Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, Wasterlain CG. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res*, 1998, 814(1/2):179-185.
- [12] Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*, 2006, 5:246-256.
- [13] 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, 47:1499-1503.
- [14] Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA*, 1993, 270:854-859.
- [15] Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*, 1999, 40:120-122.
- [16] 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, 54:340-345.
- [17] Rossetti AO, Reichhart MD, Schaller MD, Despland PA, Bogousslavsky J. Propofol treatment of refractory status epilepticus: a study of 31 episodes. *Epilepsia*, 2004, 45:757-763.
- [18] Division of EEG and Epilepsy of Chinese Society of Neurology. Expert consensus on the treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2013, 46:133-137. [中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 非惊厥性癫痫持续状态的治疗专家共识. *中华神经科杂志*, 2013, 46:133-137.]
- [19] Jagoda A, Riggio S. Refractory status epilepticus in adults. *Ann Emerg Med*, 1993, 22:1337-1348.
- [20] Stecker MM, Kramer TH, Raps EC, O'Meeghan R, Dulaney E, Skaar DJ. Treatment of refractory status epilepticus with propofol: clinical and pharmacokinetic findings. *Epilepsia*, 1998, 39:18-26.
- [21] Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia*, 2011, 52 Suppl 8:53-56.
- [22] Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB; Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*, 1998, 339:792-798.
- [23] Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of orazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*, 2001, 345:631-637.
- [24] Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology*, 2006, 67:340-342.
- [25] Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *Neurology*, 2012, 259:645-648.
- [26] Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W; NETT Investigators. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med*, 2012, 366:591-600.
- [27] Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure*, 2007, 16:527-532.
- [28] Chen WB, Gao R, Su YY, Zhao JW, Zhang YZ, Wang L, Ren Y, Fan CQ. Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study. *Eur J Neurol*, 2011, 18:1391-1396.

- [29] Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol*, 2002, 59:205-210.
- [30] 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, 76:534-539.
- [31] Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia*, 2002, 43:146-153.
- [32] Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2011, 14:4-10.
- [33] Hohkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhäupl KM, Meierkord H, Buchheim K. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74:1095-1099.
- [34] Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*, 2003, 61:1035-1036.
- [35] Hsieh CY, Sung PS, Tsai JJ, Huang CW. Terminating prolonged refractory status epilepticus using ketamine. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33:165-167.
- [36] Kramer AH. Early ketamine to treat refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2012, 16:299-305.
- [37] Ubogu EE, Sagar SM, Lemer AJ, Maddux BN, Suarez JJ, Werz MA. Ketamine for refractory status epilepticus: a case of possible ketamine-induced neurotoxicity. *Epilepsy Behav*, 2003, 4:70-75.
- [38] Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol*, 2004, 61:1254-1259.
- [39] Fugate JE, Burns JD, Wijdicks EF, Warner DO, Jankowski CJ, Rabinstein AA. Prolonged high-dose isoflurane for refractory status epilepticus: is it safe? *Anesth Analg*, 2010, 111:1520-1524.
- [40] Verhelst H, Boon P, Buyse G, Ceulemans B, D'Hooghe M, Meirleir LD, Hasaerts D, Jansen A, Lagae L, Meurs A, Coster RV, Vonck K. Steroids in intractable childhood epilepsy: clinical experience and review of the literature. *Seizure*, 2005, 14:412-421.
- [41] Milh M, Villeneuve N, Chapon F, Gavaret M, Girard N, Mancini J, Chabrol B, Boucraut J. New onset refractory convulsive status epilepticus associated with serum neuropil auto-antibodies in a school aged child. *Brain Dev*, 2011, 33:687-691.
- [42] Lousa M, Sanchez-Alonso S, Rodriguez-Diaz R, Dalmau J. Status epilepticus with neuron-reactive serum antibodies: response to plasma exchange. *Neurology*, 2000, 54:2163-2165.
- [43] Wang Y, Liu PP, Li LY, Zhang HM, Li T. Hypothermia reduces brain edema, spontaneous recurrent seizure attack, and learning memory deficits in the kainic acid treated rats. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17:271-280.
- [44] Carry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringer MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2008, 9:189-197.
- [45] Lhatoo SD, Alexopoulos AV. The surgical treatment of status epilepticus. *Epilepsia*, 2007, 48 Suppl 8:61-65.
- [46] Francois LL, Manel V, Rousselle C, David M. Ketogenic regime as anti-epileptic treatment: its use in 29 epileptic children. *Arch Pediatr*, 2003, 10:300-306.
- [47] Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, Peudennier S, Allaire C, Flurin V, Aberastury M, Silva W, Dulac O. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*, 2010, 51:2033-2037.
- [48] Baumeister FA, Oberhoffer R, Liebhaber GM, Kunkel J, Eberhardt J, Holthausen H, Peters J. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. *Neuropediatrics*, 2004, 35:250-252.
- [49] Su YY, Tian F, Chen WB, Gao R, Zhang YZ, Zhang Y, Ye H, Gao DQ, Liu F. Safety of intravenous application of loading doses of antiepileptic drugs. *Yao Wu Bu Liang Fan Ying Za Zhi*, 2013, 15:27-32. [宿英英, 田飞, 陈卫碧, 高冉, 张运周, 张艳, 叶红, 高岱佳, 刘芳. 静脉应用负荷剂量抗癫痫药物的安全性. *药物不良反应杂志*, 2013, 15:27-32.]
- [50] 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, 39:833-840.
- [51] 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, 12:382-389.
- [52] Tian F, Su Y, Chen W, Gao R, Zhang Y, Zhang Y, Ye H, Gao D. RSE prediction by EEG patterns in adult GCSE patients. *Epilepsy Res*, 2013, 105(1/2):174-182.
- [53] Su YY, Huang XS, Pan SY, Jiang W, Yang Y, Gao L, Peng B. The diagnosis consensus of hospital-acquired pneumonia. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:752-756. [宿英英, 黄旭升, 潘速跃, 江文, 杨弋, 高亮, 彭斌. 神经疾病并发医院获得性肺炎诊治共识. *中华神经科杂志*, 2012, 45:752-756.]
- [54] Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, Bryant LK, Burgstad C, Ching K, Bellon M, Holloway RH. The effects of sedation on gastric emptying and intra-gastric meal distribution in critical illness. *Intensive Care Med*, 2008, 34:454-460.
- [55] Nutritional Support for Neurology Diseases Group, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Concensus on operational norms of enteral nutritional support for neurological diseases (2011 edition). *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:787-791. [中华医学会肠外肠内营养学分会神经疾病营养支持学组. 神经系统疾病肠内营养支持操作规范共识(2011版). *中华神经科杂志*, 2011, 44:787-791.]

(收稿日期:2015-10-08)

(转载于《中华神经科杂志》2014年9月第47卷第9期)

下期内容预告 本刊2015年第12期报道专题为脑损伤与脑死亡评估,重点内容包括:中国神经重症研究动态;慢性意识障碍患者PET显像的预后评价研究;诱发电位预测重症脑卒中患者预后的时机研究;脑电图预测大面积脑梗死患者预后的时机研究;脑死亡判定标准与技术规范培训分析:临床判定;脑死亡判定标准与技术规范培训分析:诱发电位确认试验;脑死亡判定标准与技术规范培训分析:脑电图确认试验;脑死亡判定标准与技术规范培训分析:经颅多普勒超声确认试验;蛛网膜下隙出血致脑死亡一例;心肺复苏后昏迷患者脑功能评估一例;抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎一例