

# New Treatment for Status Epilepticus

ศก.อุว.สมศักดิ์ เกียมเก่า สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ กลุ่มวิจัยโรคสมองกับแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## บทนำ

Status epilepticus (SE) เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ มีอัตราการเสียชีวิตสูง จากการศึกษาค้นคว้าจากการเบิกจ่ายของปีงบประมาณ 2553 ของประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยโรคลมชักที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เฉพาะผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป จำนวน 21,880 ครั้ง เป็นผู้ป่วย SE จำนวน 2,190 ครั้ง เสียชีวิตจำนวน 262 คน คิดเป็นร้อยละ 12 ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับ 2 ในกลุ่มโรคทางระบบประสาท รองจาก intracerebral hemorrhage (ร้อยละ 25) และมีผู้ป่วยที่อาการไม่ดีขึ้นสูงถึงร้อยละ 17 ถ้ารวมทั้งสองกลุ่มสูงถึงร้อยละ 29 อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนเชื่อว่า อัตราดังกล่าวก็อาจต่ำกว่าความเป็นจริง เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่อาการไม่ดีขึ้นก็จะขอกลับไปเสียชีวิตที่บ้าน จากการศึกษา ที่รพ.ศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พบเสียชีวิตร้อยละ 35

รพ.หนองคายเสียชีวิต ร้อยละ 42.3 และจากการศึกษาของ Shorvon SD พบการเสียชีวิตร้อยละ 35 พิการรุนแรงร้อยละ 13 หายเป็นปกติร้อยละ 35 จะเห็นได้ว่า ภาวะ SE เป็นภาวะฉุกเฉินที่รุนแรงอย่างมาก เพื่อเป็นการพัฒนารักษาและให้มีมาตรฐานเดียวกันทั่วโลก สมาคมวิชาชีพของประเทศต่างๆ ได้มีแนวทางปฏิบัติสำหรับการรักษาภาวะ SE เช่น สมาคมแพทย์ระบบประสาทกลุ่มประเทศยุโรปได้จัดทำแนวทางปฏิบัติสำหรับการรักษาภาวะ SE ในปี 2553 ในช่วง 2 ปีที่ผ่านมาคือปี 2554-2555 มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของยากันชักใหม่ๆ และวิธีการรักษาอื่นๆ เพื่อใช้รักษาภาวะ SE, refractory SE และ super-refractory SE บทความนี้มีวัตถุประสงค์ ทบทวนการศึกษาใหม่ๆ เกี่ยวกับการรักษาภาวะ SE รวมทั้งประสบการณ์ดูแลผู้ป่วย SE ในรพ.ศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## คุณสมบัติของยากันชัก

ยากันชักที่จะนำมารักษาภาวะ SE ที่ดีนั้น ต้องมีคุณสมบัติ ดังต่อไปนี้ 1. ใช้ง่าย 2. ออกฤทธิ์เร็วและอยู่ได้นาน 3. ออกฤทธิ์ครอบคลุม

ทุกชนิดของการชัก 4. ข้อเสียน้อย 5. ใช้เป็นยาควบคุมการชักระยะยาวได้ ซึ่งปัจจุบันยากันชักที่ใช้มีคุณสมบัติดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Ideal intravenous antiepileptic drug (AED) characteristics

	DZP	LZP	PHT	FosPHT	PB	VPA	LEV
Ease of administration	X	X		X	X	X	X
Rapid onset of action	X	X	X	X		X <sup>a</sup>	?
Intermediate to long duration		X	X	X	X	X	X
Broad spectrum	X	X			X	X	X
Minimal morbidity				X		X	X
Useful as maintenance AED			X	X	X	X	X
Iv.Solution compatibility				x		X	X

จากการศึกษาโดย Cook AM และคณะ พบว่าผู้ป่วย SE ส่วนใหญ่ต้องใช้อยากันชักหลายชนิด คือ 2 ชนิด, 3 ชนิด, 4 ชนิด, 5 ชนิด และตั้งแต่ 6 ชนิด ร้อยละ 23.3, 28.7, 17.3, 10.7 และ 6.0 ตามลำดับ มีเพียงร้อยละ 6.7 เท่านั้นที่ใช้อยากันชักเพียงชนิดเดียว

## ทำไมต้องมียากันชักชนิดใหม่

เนื่องจากผลการรักษาผู้ป่วย SE ในปัจจุบันยังมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ผู้ป่วยจำนวนมากที่ควบคุมการชักไม่ได้ และยาที่ใช้ในปัจจุบันมีผลแทรกซ้อนสูง ด้วยเหตุผลดังกล่าว จึงจำเป็นต้องมี

การศึกษาประสิทธิภาพของยากันชักชนิดใหม่ รวมทั้งวิธีการรักษาใหม่ เพื่อนำมาใช้รักษาภาวะ SE

### 1. การรักษาในช่วง impending SE

ช่วง impending SE คือ ช่วง 5 นาทีแรกของการชัก ดังนั้น การรักษาส่วนใหญ่ เป็นการรักษาที่บ้านหรือระหว่างนำส่งโรงพยาบาล ดังนั้น รูปแบบของยาต้องใช้ง่าย ญาติ หรือทีมกู้ชีพสามารถให้การรักษาได้ ยาที่มีการศึกษาและได้ผลประกอบด้วย

1. Intranasal midazolam เนื่องจากยา midazolam ชนิดให้ทาง intranasal เป็นวิธี

ที่สะดวกและยอมรับมากกว่าการให้ทาง rectum การดูดซึมผ่านทาง nasal mucosa ได้ผลดี และรวดเร็วเพราะมีพื้นที่ประมาณ 180 ตาราง เซนติเมตร และอยู่ใกล้สมอง จึงทำให้มีระดับยา ขึ้นสูงอย่างรวดเร็ว

2. Buccal midazolam และ intramuscular midazolam จากหลายการศึกษา พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกับ rectal diazepam และ intravenous lorazepam

## 2. ภาวะ status epilepticus

ภาวะ SE คือ เวลาประมาณ 30 นาที หลังจากเริ่มมีอาการชัก ยากันชักที่แนะนำเป็น first line คือ fosphenytoin, phenytoin มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา valproate intravenous เปรียบเทียบกับ DZP continuous infusion ได้ผลดีและมีผลแทรกซ้อนต่ำมาก รวมทั้งการศึกษาประสิทธิภาพของ levetiracetam intravenous ก็ได้ผลดีเช่นเดียวกันให้ผลไม่แตกต่างกับ lorazepam intravenous โดยสามารถให้เป็นยา alternative first line หรือ add-on ก็ได้ผลดี

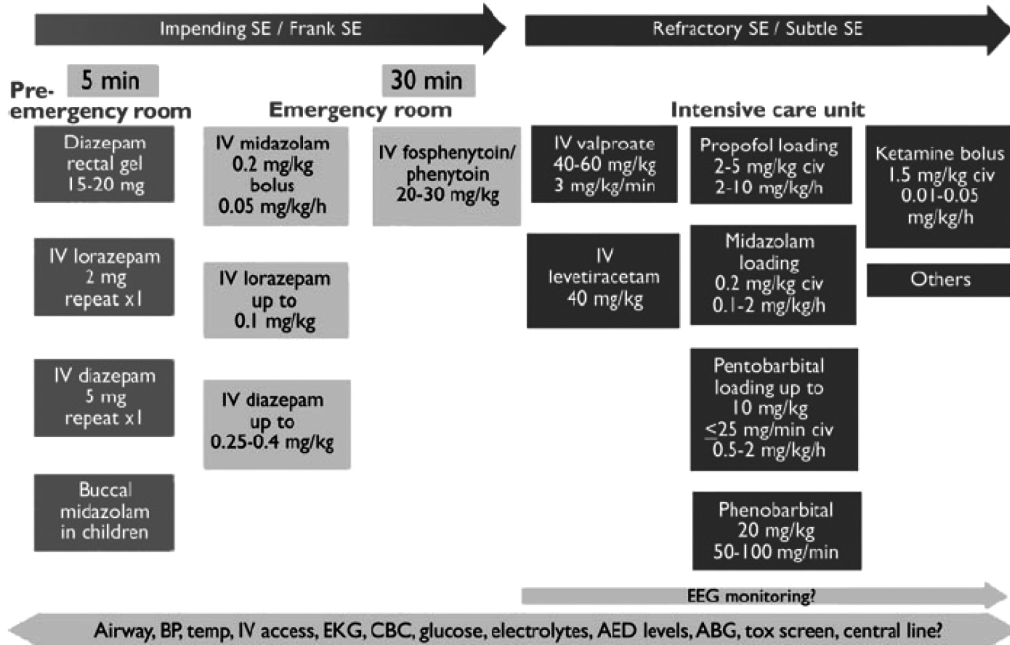
## 3. ภาวะ refractory SE

ภาวะ refractory SE คือ การชักแบบ SE ที่ไม่สามารถควบคุมการชักได้ภายใน 1 ชั่วโมง ยาที่ใช้รักษาในระยะนี้คือ levetiracetam, valproate, phenobarbital, propofol, pentobarbital และ ketamine ชนิด intravenous ดังภาพที่ 1 ซึ่งในช่วง 5 ปี ที่ผ่านมา มีการศึกษาหลายการศึกษาพิสูจน์ว่า levetiracetam intravenous มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับยาชนิดอื่นๆ ในแนวทางเวชปฏิบัติก่อนหน้านี้ และมีข้อดีคือ ผลแทรกซ้อนในด้าน cardiovascular, hepatotoxic และ renal injury ต่ำมาก จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตได้ดี รวมทั้งผู้สูงอายุที่มีปัญหา cardiovascular

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาชนิดรับประทานในการรักษาภาวะ refractory SE พบว่ายา topiramate, pregabalin สามารถใช้ได้เช่นเดียวกัน

ยา lacosamide เป็นยาที่มีข้อมูลมากที่สุด ในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพการรักษาภาวะ refractory SE และ SE ทั้งการชักแบบ convulsive SE และ non-convulsive SE ที่น่าสนใจอย่างยิ่งสำหรับยา lacosamide คือ ยาชนิดรับประทานก็ได้ผลดีด้วย ไม่ใช่เฉพาะแบบ intravenous เท่านั้น

## Management of GCSE in adults



ภาพที่ 1 Management of GCSE in adults

นอกจากยากันชักแล้ว anesthetic agents หลายชนิดที่นำมาใช้รักษาภาวะ refractory SE ได้แก่ barbiturate, propofol, lidocaine, ketamine แต่มีข้อเสียคือ hemodynamic instability เพิ่มการเกิด nosocomial infection, ischemic bowel และ antibiotic associated colitis การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า derivative valproic acid สามารถควบคุมการชักแบบ SE ได้

ประสบการณ์ส่วนตัวของผู้เขียน ได้มีการใช้ phenobarbital ชนิดรับประทานขนาด 20 มก./กก. สำหรับการ loading dose และให้ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมีอาการชักซ้ำได้ พบว่าได้ผลดี ketogenic diet ได้มีการนำมาใช้รักษาภาวะ refractory SE ในเด็ก ก็พบว่าได้ผลเช่นเดียวกัน

ผู้ป่วย SE ส่วนใหญ่มักได้รับยา antibiotic รักษาภาวะติดเชื้อร่วมด้วย ประเด็นนี้ต้องระมัดระวังภาวะ antibiotic ชักทำให้เกิดอาการชัก antibiotic ที่พบบ่อย ดังตารางที่ 2 รวมทั้ง ceftrime ก็พบรายงานเกิดภาวะ non-convulsive SE การรักษาภาวะนี้ คือ การหยุด antibiotic เมื่อหมดข้อบ่งชี้หรือเปลี่ยนเป็นชนิดอื่น ถ้าไม่สามารถหยุดยาได้

อีกกรณีหนึ่งที่จะต้องระมัดระวัง คือ drug interaction ระหว่าง sodium valproate และยากลุ่ม carbapenam พบว่าระดับยา sodium valproate จะลดต่ำลงไปอย่างมาก ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ส่งผลให้การควบคุมการชักได้ไม่ดี

การรักษาอื่นๆ ที่มีรายงานว่าสามารถรักษา steroid, plasmapheresis, electroconvulsive  
ภาวะ SE ได้ เช่น intravenous immunoglobulin, therapy, hypothermia และ brain stimulation

**ตารางที่ 2** Clinical, biochemical and MRI finding of patients with antibiotic associated status epilepticus

Ser no	Age (years)	Sex	Type of SE	Diagnosis	Antibiotics	Creatinine (mg/dl)
1	32	F	CSE	Septicemia	Ceftazidime, ampiculum, co-amoxiclav	1.60
2	33	F	NCSE	Non specific encephalitis, hepatitis	Levofloxacin	1.20
3	20	F	CSE	Septicemia, multiorgan dysfunction	Levofloxacin	2.30
4	50	M	CSE	HT, DM, hepatic encephalopathy, septicemia	Ofloxacin, Piperacillin	0.60
5	39	M	CSE	CRF, septicemia	Cefepime	5.20
6	24	F	CSE	Post partum ARF, septicemia	Levofloxacin, piperacillin	10.50
7	49	M	CSE	DM, CRF, septicemia	Co-amoxiclav	5.70
8	30	F	CSE	SLE, APLA, budd chiary syndrome, PCA stroke, septicemia	Ciprofloxacin	4.00
9	62	M	NCSE	Pituitary mass	Ceftazidime, ciprofloxacin	1.00
10	18	M	CSE	Non specific encephalitis	Ceftazidime	1.10
11	74	M	NCSE	Stroke, DM, septicemia	Ceftazidime	1.20
12	59	M	NCSE	TBM, HT, DM, drug-induced hepatitis	Ceftazidime	2.90

### หลักฐานเชิงประจักษ์

การรักษาภาวะ SE มีการศึกษาจำนวนมาก แต่ด้วยข้อจำกัดของภาวะ SE จึงมีการศึกษาแบบ randomized control trial ไม่มาก จึงขอสรุป

ข้อมูลการศึกษาต่างๆ ดังตารางที่ 3 และตารางที่ 4 แสดงถึงยากันชัก ยาอื่นๆ และวิธีการรักษาทั้งหมด ที่มีรายงานว่าได้ผลในการรักษาภาวะ SE

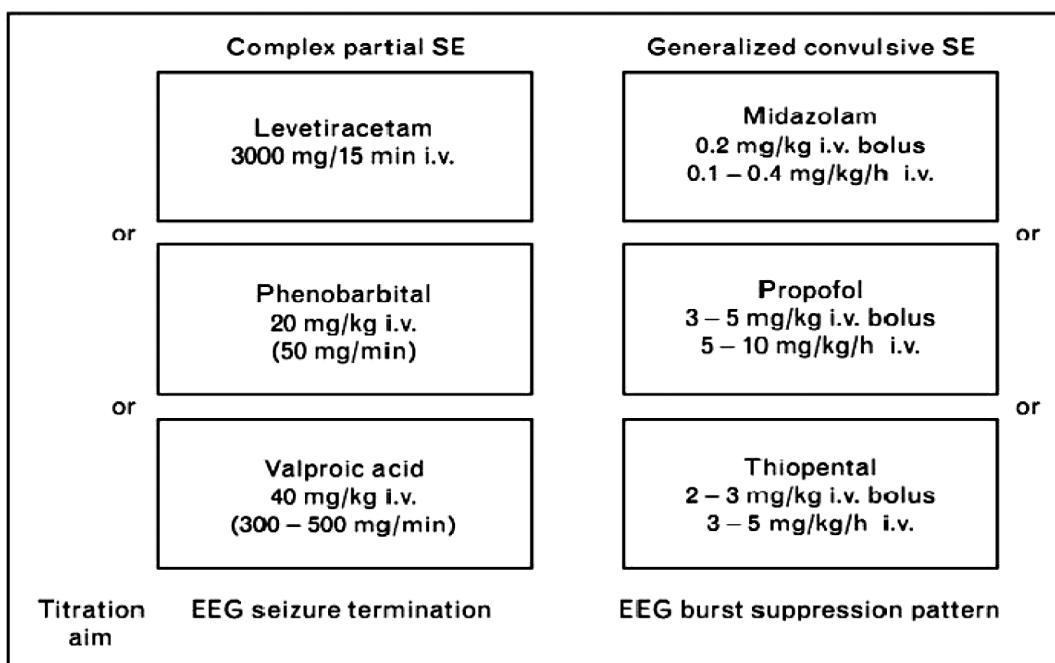
### ตารางที่ 3 Treatment recommendations for SE

Treatment	Class/level of evidence
<b>Emergent treatment</b>	
Lorazepam	Class I, level A
Midazolam	Class I, level A
Diazepam	Class IIa, level A
Phenytoin/fosphenytoin	Class IIb, level A
Phenobarbital	Class IIb, level A
Valproate sodium	Class IIb, level A
Levetiracetam	Class IIb, level C
<b>Urgent treatment</b>	
Valproate sodium	Class IIa, level A
Phenytoin/fosphenytoin	Class IIa, level B
Midazolam (continuous infusion)	Class IIb, level B
Phenobarbital	Class IIb, level C
Levetiracetam	Class IIb, level C
<b>Refractory treatment</b>	
Midazolam	Class IIa, level B
Propofol	Class IIb, level B
Pentobarbital/thiopental	Class IIb, level B
Valproate sodium	Class IIa, level B
Levetiracetam	Class IIb, level C
Phenytoin/fosphenytoin	Class IIb, level C
Lacosamide	Class IIb, level C
Topiramate	Class IIb, level C
Phenobarbital	Class IIb, level C

### ตารางที่ 4 The published literature on treatment outcome

Therapy	Number of published papers reporting outcome data	Number of published cases in which outcome data are provided
Pentobarbital/thiopental	23	192
Propofol	24	143
Midazolam	20	585
Ketamine	7	17
Inhalational anaesthetics	7	27
Hypothermia	4	9
Magnesium	2	3
Pyridoxine	2	2
Immunotherapy	8	21
Ketogenic diet	4	14
Vagal nerve stimulation	4	4
Deep brain stimulation	1	1
ECT	6	8
Emergency neurosurgery	15	36
CSF drainage	1	2
Topiramate	10	60
Levetiracetam	8	35
Pregabalin	1	2
Lacosamide	2	10

การรักษาภาวะ refractory SE สรุป ดังภาพที่ 2

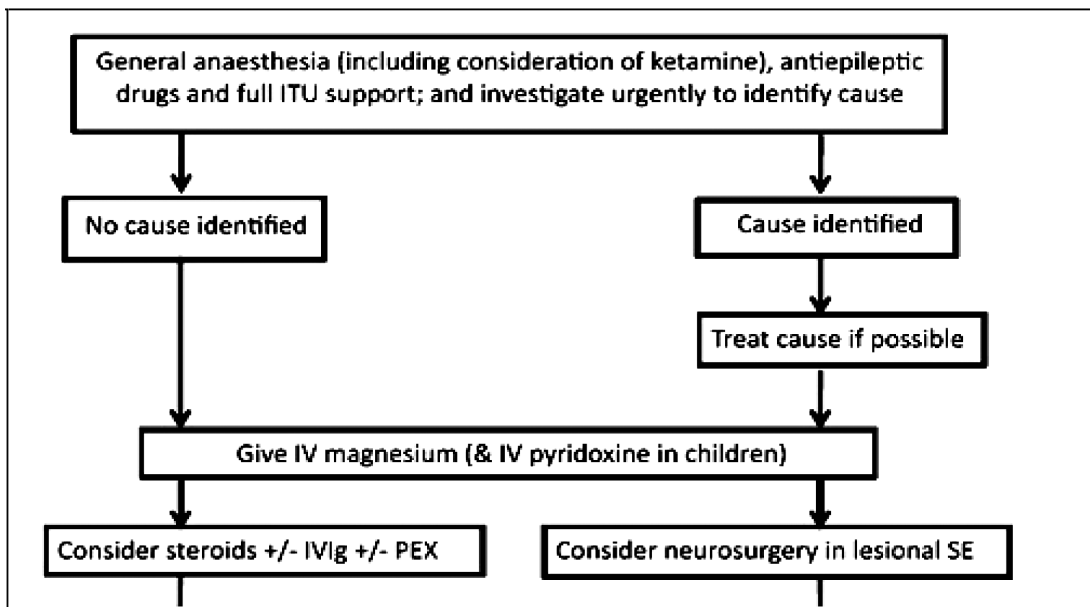
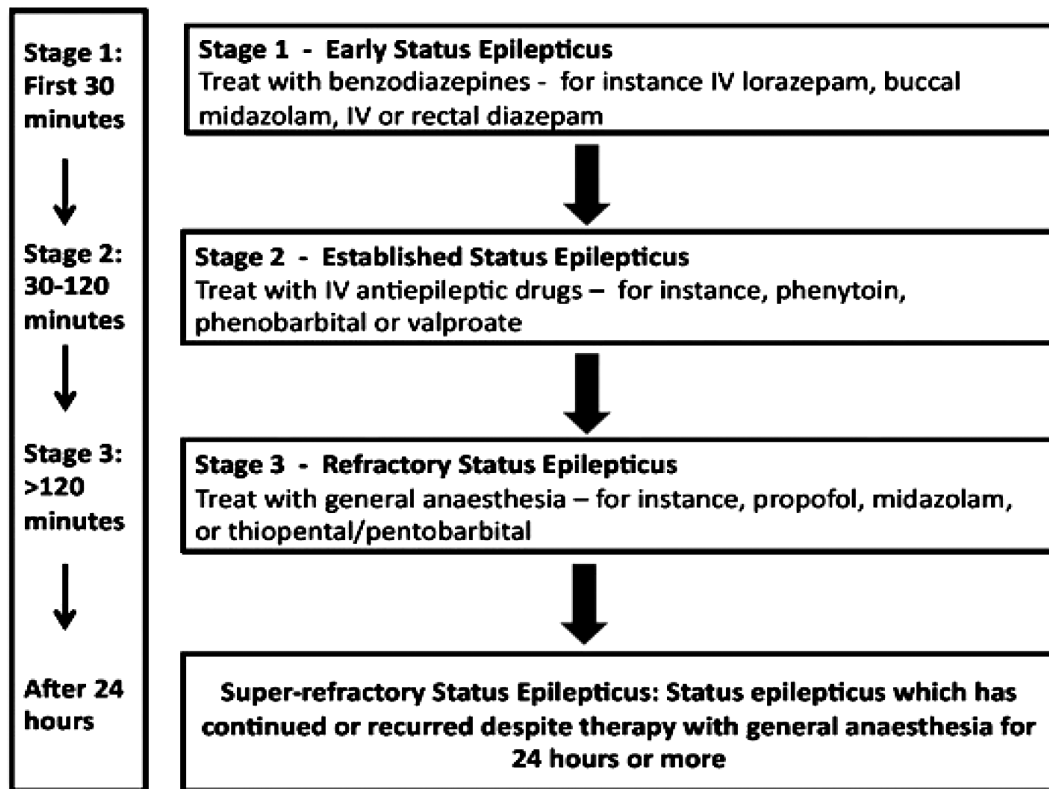


ภาพที่ 2 Treatment algorithms for refractory status epilepticus

#### 4. ระยะ super-refractory SE

Super-refractory SE คือ ภาวะ SE ที่ไม่สามารถควบคุมการชักได้หรือเกิดการชักซ้ำภายในหลังได้รับการรักษาด้วย anesthesia agent หรือ

การลดยาคืนๆ ลงภายใน 24 -48 ชั่วโมง ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเสียชีวิตสูงมาก การรักษาภาวะ super-refractory SE นั้น Shorvon SD ได้เสนอแนวทางการรักษาดังภาพที่ 3



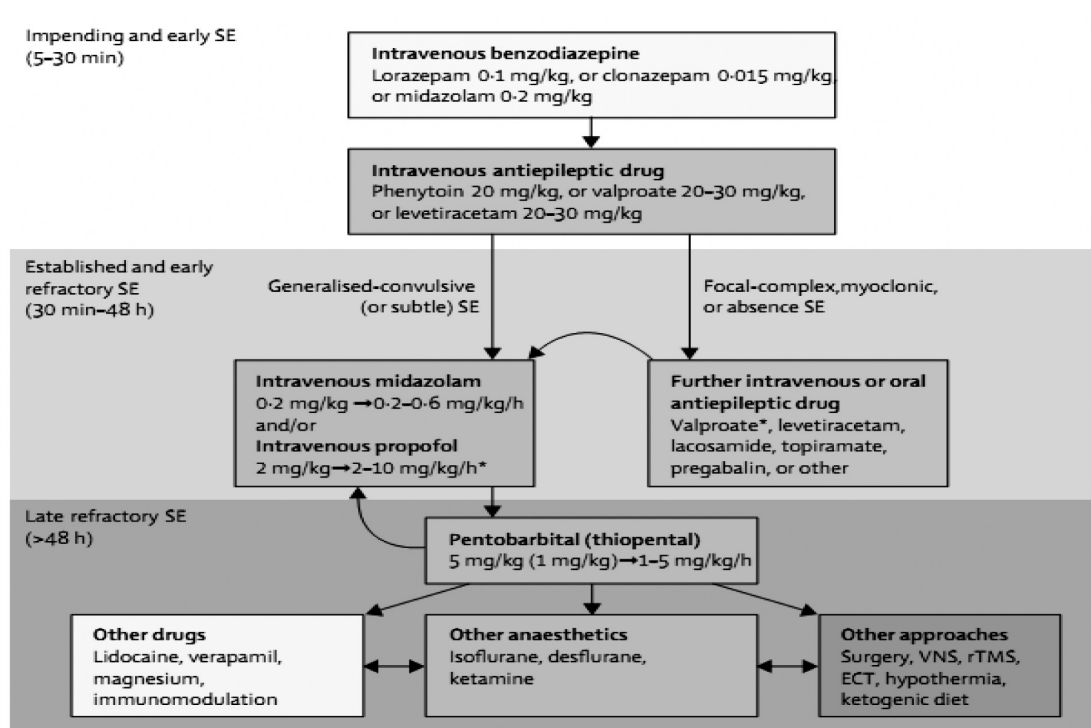
ภาพที่ 3 แนวทางการรักษาภาวะ super-refractory SE



### การรักษาภาวะ SE ที่ดีที่สุด

ในปัจจุบันคงตอบได้ยากว่าการรักษาด้วยยาอะไรดีที่สุด เพราะการศึกษาที่ผ่านมามีข้อจำกัดในรูปแบบการศึกษา จึงได้มีกลุ่มแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคลมชักได้ออกแบบวิธีการศึกษาในผู้ป่วยภาวะ SE ซึ่งใช้ชื่อว่า RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial) และ Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT) โดยหวังว่าการศึกษาทั้ง 2 นี้จะได้พบกับคำตอบที่ว่า การรักษาที่ดีที่สุดคือวิธีใด

โดยส่วนตัวแล้วมีความเชื่อว่า ผลการรักษาขึ้นอยู่กับ 2 ปัจจัยหลัก คือ 1. สาเหตุของภาวะ SE กลุ่มที่เกิดจาก encephalitis, malignant cause ต่างๆ รวมทั้ง hypoxic encephalopathy มักมีผลการรักษาไม่ค่อยดี 2. ความรวดเร็วในการควบคุมอาการชัก ถ้าแพทย์รีบให้การรักษได้ตั้งแต่ระยะก่อนถึงโรงพยาบาลและเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิดต่อเนื่องก็จะลดโอกาสการเสียชีวิตหรือมีภาวะแทรกซ้อน พิจารณได้ แนวทางการรักษา SE สรุปดังภาพที่ 4



ภาพที่ 4 แสดงแนวทางการรักษา SE ทุกระยะ

## สรุป

การรักษาภาวะ SE ด้วยยาและวิธีใหม่มีความจำเป็นอย่างยิ่งและต้องรีบให้การรักษารวดเร็ว ก็จะลดโอกาสการเกิด refractory SE และ super-refractory SE ได้ ผู้ป่วยก็จะมีโอกาสหายเป็นปกติหรือมีความพิการหลงเหลือน้อยมาก การเฝ้าระวังการเกิดภาวะ SE และให้การวินิจฉัยตั้งแต่เริ่มมีอาการ และการปฏิบัติตามแนวทางการรักษาอย่างเคร่งครัด ประเมินและติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิดเป็นสิ่งที่จะต้องทำเป็นอย่างยิ่ง

## บรรณานุกรม:

1. Abend S, Gutierrez-Colina MA, Dlugos JD. Medical treatment of pediatric status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:169-75.
2. Abend SN, Dlugos JD. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008;38:377-90.
3. Abend SN, Dlugos JD, Hahn DC, et al. Use of EEG monitoring and management of non-convulsive seizures in critically ill patients: a survey of neurologists. *Neurocrit Care* 2010;12:382-9.
4. Aiguabella M, Falip M, Villanueva V, et al. Efficacy of intravenous levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus: a multicentric observational study. *Seizure* 2011;20:60-4.
5. Albers MJ, Moddel G, Dittrich R, et al. Intravenous lacosamide—an effective add-on treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2011; 20: 428-30.
6. Alvarez V, Januel JM, Burnand B, et al. Role of comorbidities in outcome prediction after status epilepticus. *Epilepsia* 2012;53:89-92.
7. Alvarez V, Januel JM, Burnand B. Second-line status epilepticus treatment: Comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011;52:1292-6.
8. Anzellotti F, Ricciardi L, Monaco D, et al. Cefixime-induced nonconvulsive status epilepticus. *Neurol Sci* 2012;33:325-9.
9. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children (Review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 10 Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
10. Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*

- 20105;1:177-90.
11. Bektas O, Yilmaz A, Kendirli T, et al. Hashimoto encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *Pediatric Neurology* 2012;40:132-5.
  12. Brigoa F, Stortib M, Felice AD, et al. IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review. *European Journal of Neurology* 2011 doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03606.x.
  13. Brophy MG, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* DOI 10.1007/s12028-012-9695-z.
  14. Chen WB, Gao R, Su YY, et al. Valproate versus diazepam for generalized convulsive status epilepticus: a pilot study. *European Journal of Neurology* 2011;18:1391-6.
  15. Cherry S, Judd L, Muniz JC, et al. Safety and efficacy of levetiracetam in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 2012;16:294-8.
  16. Cock HR. Established status epilepticus treatment trial (ESETT). *Epilepsia* 2011;52:50-2.
  17. Cook MA, Castle A, Green A, et al. Practice variations in the management of status epilepticus. *Neurocrit Care* DOI 10.1007/s12028-012-9711-3.
  18. Fauvelle F, Carpentier P, Dorandeu F, et al. Prediction of neuroprotective treatment efficiency using a HRMAS NMR-based statistical model of refractory status epilepticus on mouse. A metabolomic approach supported by histology. *J. Proteome Res* 2012; Just Accepted Manuscript DOI: 10.1021/pr300291d.
  19. Fattouch J, Di Bonaventura C, Casciato S, et al. Intravenous levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. *Acta Neurol Scand* 2010;121: 418-21.
  20. fler HJ, Unterberger I, Dobesberger J, et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia* 2011;52:148-52.
  21. Geraghty OC, Paul NLM, Chandratheva A. Low risk of rebound events after a short course of clopidogrel in acute TIA or minor stroke. *Neurology* 2010;74:1891-6.
  22. Geva-Dayana K, Shorer Z, Menascu S, et al. Immunoglobulin treatment for

- severe childhood epilepsy. *Pediatric Neurology* 2012;46:375-81.
23. Goodwin H, Hinson EH, Shermock MK, The use of lacosamide in refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011;14:348-53.
  24. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, et al. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:534-9.
  25. Holtkamp M. Treatment strategies for refractory status epilepticus. *Current Opinion in Critical Care* 2011;17:94-100.
  26. Jacklyn Ah, Murphy AJ. Lacosamide and epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2011;17: 678-82.
  27. Jain AV, Harvey S. Treatment of refractory tonic status epilepticus with intravenous lacosamide. *Epilepsia* 2012 ;53:761-4.
  28. Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011;123:137-41.
  29. Kellinghaus C, Berning S, Besselmann M. Intravenous lacosamide as successful treatment for nonconvulsive status epilepticus after failure of first-line therapy. *Epilepsy & Behavior* 2009;14:429-31.
  30. Kowskia BA, Kanaana H, Schmittb CF, et al. Deep hypothermia terminates status epilepticus – an experimental study. *Brain Research* 2 0 1 2 ; 1 4 4 6 : 1 1 9 - 2 6.
  31. Kramer HA. Early ketamine to treat refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012;16:299-305.
  32. Martin SB, Kapur JA. combination of ketamine and diazepam synergistically controls refractory status epilepticus induced by cholinergic stimulation. *Epilepsia* 2008; 49: 248-55.
  33. McIntyre J, Robertson S, Norris E, 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: 205-10.
  34. McMullan J, Comilla , Pancioli A, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Academic Emergency Medicine* 2010; 17:575-82.

35. Meierkorda H, Boonb P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology* 2010;17: 348-55.
36. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study. *J Neurol* 2012; 259:645-8.
37. Misra KU, Kalita J, Satish C, et al. Association of antibiotics with status epilepticus. *Neurol Sci* DOI 10.1007/s10072-012-1001-5.
38. Mnatsakanyan L, Chung JM, Tsimerinov EI, et al. Intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Seizure* 2012;21 : 198-201.
39. Morddel G, Bunten S, Dobis C, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:689-92.
40. 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: 99-103.
41. Nam HS, Lee BL, Lee GC, et al. The role of ketogenic diet in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2011;52:181-4.
42. Novy J, Logroscino G, Rossetti OA. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 2010;51:251-6.
43. Perks A, Cheema S, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. *British Journal of Anaesthesia* 2012;108: 562-71.
44. Perucca E. What is the promise of new antiepileptic drugs in status epilepticus? Focus on brivaracetam, carisbamate, lacosamide, NS-1209, and topiramate. *Epilepsia* 2009;50(Suppl.12):49-50.
45. Prasad K, Krishnan RP, Al-Roomi K, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63: 640-7.
46. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus (Review). *The Cochrane Library* 2009, Issue 1. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

47. Rosemergy L, Bergin P, Jones P, et al. Seizure management at Auckland City Hospital emergency department between June and December 2009: Time for a change?. Accepted Article; doi: 10.1111/j.1445- 5994.2012.02818.
48. Rossetti OA, Lowenstein HD. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol* 2011; 10: 922-30.
49. Rossetti OA. What is the value of hypothermia in acute neurologic diseases and status epilepticus?. *Epilepsia* 2011;52:64-6.
50. Schoenberg RM, Frontera TA, Bozorg A, et al. 64th Annual Meeting of the American Epilepsy Society and the 3rd Biennial North American Regional Epilepsy Congress. *Expert Rev. Neurother* 2011;11:639-45.
51. Schreiber MJ, Gaillard DW. Treatment of refractory status epilepticus in childhood. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11:195-204.
52. Schmutzhard E, Pfausler B. Complications of the management of status epilepticus in the intensive care unit . *Epilepsia* 2011;52:39-41.
53. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012; published May 9:1-15.
54. 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: 2802-18.
55. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: An approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl. 8):53-6.
56. Shorvon S. The treatment of status epilepticus. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24:165-70.
57. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein, et al. Intramuscular Midazolam versus intravenous lorazepam therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591-600.
58. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, et al. RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): A double-blind randomized clinical trial of the

- efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia* 2011;52(Suppl. 8):45-7.
59. Smith M. Anesthetic agents and status epilepticus. *Epilepsia* 2011; 52:42-4.
  60. Standley K, Abdulmassih R, Benbadis S. Good outcome is possible after months of refractory convulsive status epilepticus: Lesson learned. *Epilepsia* 2012;53:17-20.
  61. Swisher BC, Doreswamy M, Gingrich JK, et al. Phenytoin, levetiracetam, and pregabalin in the acute management of refractory status epilepticus in patients with brain tumors. *Neurocrit Care* 2012 ;16:109-13.
  62. Tesoro PE, Brophy MG. Pharmacological management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. *Journal of Pharmacy Practice* 2010;23:441-54.
  63. Tilz C, Resch R, Hofer T, Eggers C. Successful treatment for refractory convulsive status epilepticus by non-parenteral lacosamide. *Epilepsia* 2010;51:316-7.
  64. Trinka E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus?. *Epilepsia* 2011;52:35-8.
  65. Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam?. *Epilepsia* 2009;50: 40-3.
  66. Towne AR, DeLorenzo JR. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *The Journal of Emergency Medicine* 1999;17: 323-8.
  67. Visser AN, Braun Kees PJ, Leijten Frans SS, et al. Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1-mutations. *J Neurol* 2011; 258:218-22.
  68. Walker CM. The potential of brain stimulation in status epilepticus. *Epilepsia* 2011; 52:61-3.
  69. Wasterlain GC, Baldwin R, Naylor ED, et al. Rational polytherapy in the treatment of acute seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 2011;52:70-1.
  70. Wasterlain CG, Stohrb T, Matagne A, et al. The acute and chronic effects of the novel anticonvulsant lacosamide in an experimental model of status

- epilepticus. *Epilepsy Research* 2011 ;94:10-17.
71. Wei-Na Z, Li-Ping Z, Jun J, et al. Therapeutic effects of levetiracetam on electrical status epilepticus during sleep in children. *Chin J Contemp Pediatr* 2012;14: 340-4.
72. White HS, Alex BA, Pollock A, et al. A new derivative of valproic acid amide possesses a broad-spectrum antiseizure profile and unique activity against status epilepticus and organophosphate neuronal damage. *Epilepsia* 2012;53:134-46.
73. Wolfe RT, Macfarlane CT. Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. *American Journal of Emergency Medicine* 2006 ;24, 343-6.
74. Xue S Fu, Liao Xu, Cheng Yi. Intramuscular versus intravenous benzodiazepines for status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366: 1943-4.