



Management of acute seizure and status epilepticus

Apisit Boongird, MD
Division of Neurology
Ramathibodi Hospital
Sunday August 27, 2560

Topics

- Acute repetitive seizure
- Status epilepticus

Definition of epileptic seizure by the International League Against Epilepsy (ILAE)

- An epileptic seizure is a transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain.

Acute repetitive seizures (Seizure clusters)

Acute repetitive seizures (ARS)

- Home
- OPD
- IPD

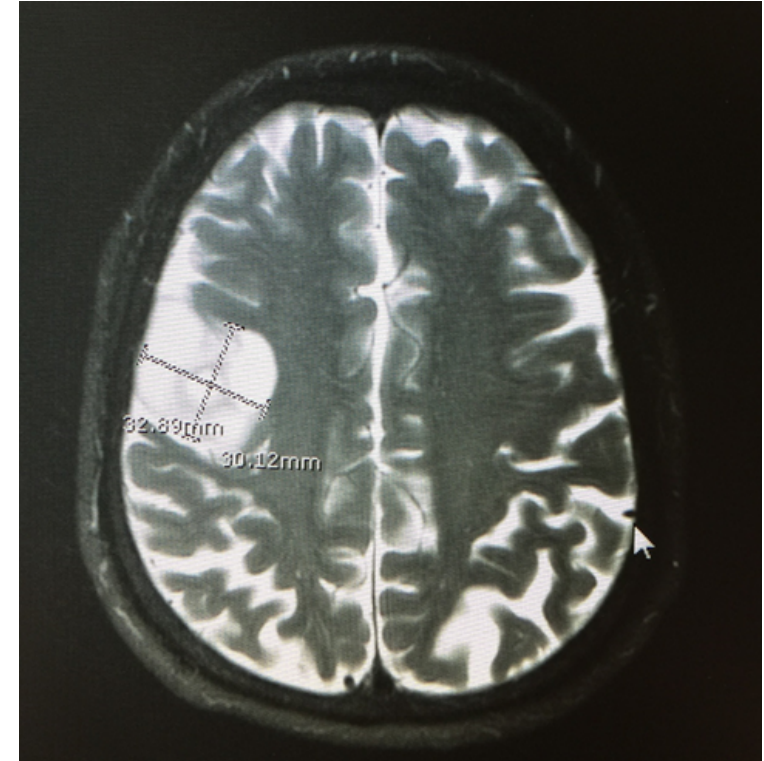
Acute Repetitive Seizures (ARS)

- The practical definition of acute repetitive seizures has not been established.
- Acute repetitive seizures is neurologic emergency and a common clinical phenomenon describing an increase in seizures occurring over a specific period of time (ranging from several minutes up to 24 hours).
- Acute repetitive seizures may include any type of seizure and may vary in severity, but by definition there is complete recovery in between seizures.

Management of acute repetitive seizures (ARS)

- Stop the seizures
- Identify the etiology of acute repetitive seizures
- Benzodiazepines remain the mainstay of therapy.
- The treatment of ARS includes the usage of extra doses of usual antiepileptic medications and oral benzodiazepines (diazepam or lorazepam) for mild ARS.

- A 45 yo presented with first unprovoked seizures a year ago.
 - seizure type 1: left face clonic with preserved awareness
 - seizure duration: 5 minutes
 - treatment: LEV 500-500 + tumor removal
- In August 2560, he had ARS for 2 hours.



Outpatient acute benzodiazepine therapy

- Rectal diazepam is the only currently marketed treatment available for use by nonmedical caregivers in the USA, and buccal midazolam is approved in the European Union.

Outpatient acute benzodiazepine therapy

Medications	Formulation	Notes
Diazepam	oral tablet	
	rectal gel (FDA approved)	N Engl J Med 1998; 338:1869–1875. and Neurology 1998; 51:1274–1282.
	intramuscular	
Midazolam	buccal	
	intranasal	
	intramuscular	N Engl J Med 2012; 366:591–600 (The Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial (RAMPART) in pre-hospital status epilepticus
Lorazepam	oral tablet	
	intranasal	
	sublingual	
Progesterone	cyclic natural progesterone	catamenial epilepsy Neurology 2014; 83:345–348.

Oromucosal midazolam (solution Buccolam)

Age range	Dose	Label colour
3 to 6 months hospital setting	2.5 mg	Yellow
> 6 months to < 1 year	2.5 mg	Yellow
1 year to < 5 years	5 mg	Blue
5 years to < 10 years	7.5 mg	Purple
10 years to < 18 years	10 mg	Orange

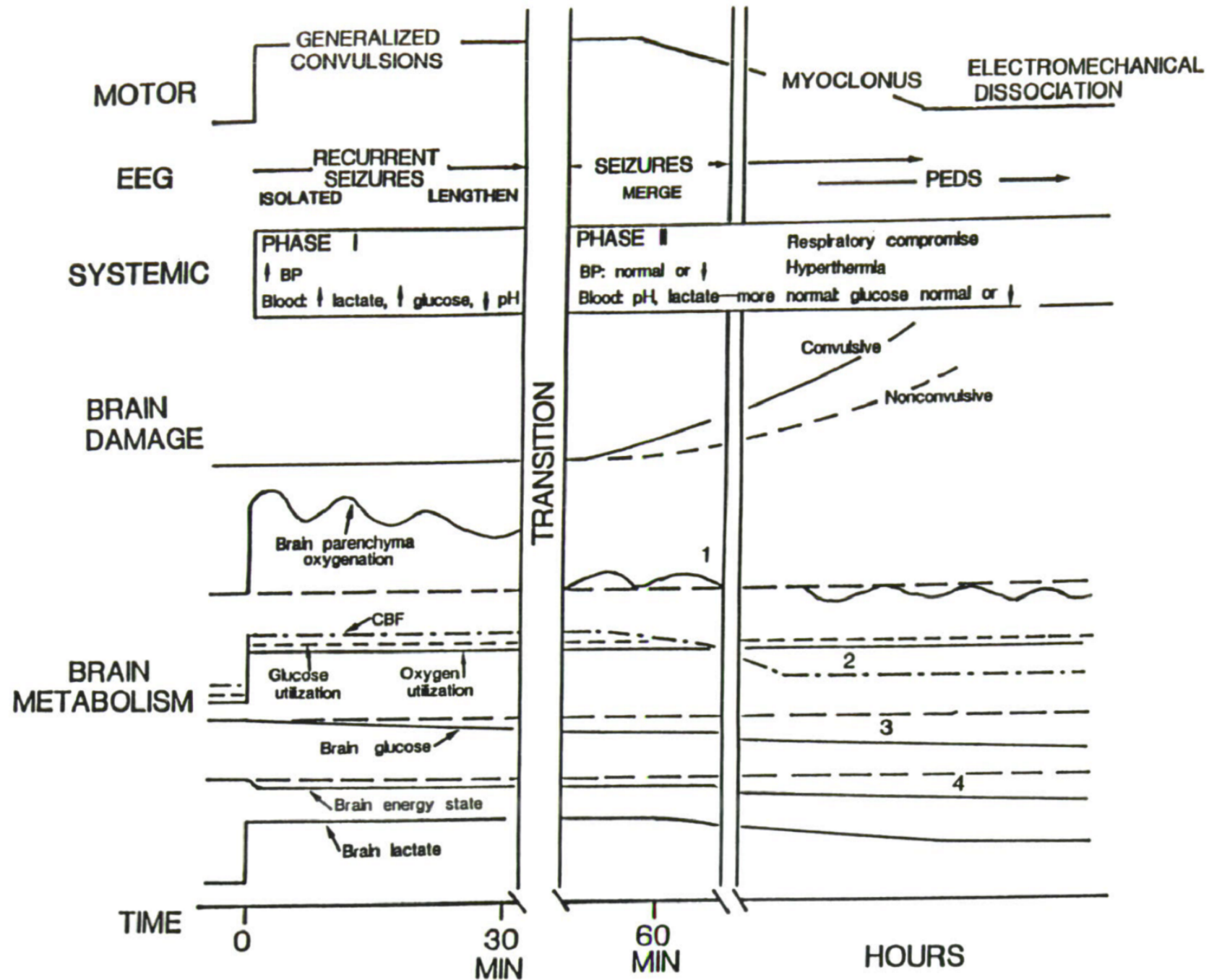
Status epilepticus (SE)

Key points

- Status epilepticus is a neurologic emergency with high morbidity and mortality. Its management requires immediate action and diligence to avoid pharmacoresistance and brain injury.
- Status epilepticus represents the persistence of abnormal excitation and the ineffective recruitment of inhibition.

Old definition of SE

- A definition of more than 30 minutes of continuous seizure activity or two or more sequential seizures without full recovery of consciousness between was widely adopted, citing neuronal damage in animal models beyond this timeframe.



Phase 1: compensation

Cerebral changes	Systemic and metabolic changes	Autonomic and cardiovascular changes
increased cerebral blood flow	hyperglycemia	increased blood pressure
increased cerebral metabolism	lactic acidosis	increased cardiac output
increased lactate concentration		massive catecholamine release
increased glucose concentration		cardiac dysrhythmia
		urine incontinence

Phase 2: decompensation

Cerebral changes	Systemic and metabolic changes	Autonomic and cardiovascular changes
failure of cerebral autoregulation	hypoglycemia	hypoxia
hypoxia	hypokalemia/ hyperkalemia	falling blood pressure
hypoglycemia	metabolic and respiratory acidosis	falling cardiac output
increased intracranial pressure and cerebral oedema	hepatic and renal dysfunction	cardiac failure
	consumptive coagulopathy	respiratory failure
	DIC	hyperpyrexia
	rhabdomyolysis, myoglobinuria	

A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus

***†‡Eugen Trinka, §Hannah Cock, ¶Dale Hesdorffer, #Andrea O. Rossetti, **Ingrid E. Scheffer, ††Shlomo Shinnar, ‡‡Simon Shorvon, and §§Daniel H. Lowenstein**

“Status epilepticus is a condition resulting either from the failure of the mechanisms responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms, which lead to abnormally, prolonged seizures (after time point t1). It is a condition, which can have long-term consequences (after time point t2), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures”.

Type of SE	Operational dimension 1 Time (t1), when a seizure is likely to be prolonged leading to continuous seizure activity	Operational dimension 2 Time (t2), when a seizure may cause long term consequences (including neuronal injury, neuronal death, alteration of neuronal networks and functional deficits)
Tonic- clonic SE	5 min	30 min
Focal SE with impaired consciousness	10 min	> 60 min
Absence status epilepticus	10-15 min ^a	unknown

a= Evidence for the time frame is currently limited and future data may lead to modifications

Classification of SE by the ILAE

- 1 Semiology
- 2 Etiology
- 3 EEG correlates
- 4 Age

Axis 1: Semiology

- The presence or absence of prominent motor symptoms
- The degree (qualitative or quantitative) of impaired consciousness

Axis 1: Classification of status epilepticus (SE)

A) **With prominent motor symptoms**

A.1 Convulsive SE (CSE, synonym: tonic–clonic SE)

A.1.a. Generalized convulsive

A.1.b. Focal onset evolving into bilateral convulsive SE

A.1.c. Unknown whether focal or generalized

A.2 Myoclonic SE (prominent epileptic myoclonic jerks)

A.2.a. With coma

A.2.b. Without coma

A.3 Focal motor

A.3.a. Repeated focal motor seizures (Jacksonian)

A.3.b. Epilepsia partialis continua (EPC)

A.3.c. Adversive status

A.3.d. Oculoclonic status

A.3.e. Ictal paresis (i.e., focal inhibitory SE)

A.4 Tonic status

A.5 Hyperkinetic SE

Axis 1: Classification of status epilepticus (SE)

(B) Without prominent motor symptoms (i.e., non- convulsive SE, NCSE)

B.1 NCSE with coma (including so-called “subtle” SE)

B.2 NCSE without coma

B.2.a. Generalized

B.2.a.a Typical absence status

B.2.a.b Atypical absence status

B.2.a.c Myoclonic absence status

B.2.b. Focal

B.2.b.a Without impairment of consciousness (aura continua, with autonomic, sensory, visual, olfactory, gustatory, emotional/ psychic/experiential, or auditory symptoms)

B.2.b.b Aphasic status

B.2.b.c With impaired consciousness

B.2.c Unknown whether focal or generalized

B.2.c.a Autonomic SE

Axis 2: Etiology

- Known (i.e., symptomatic)
 - Acute (e.g., stroke, intoxication, malaria, encephalitis, etc.)
 - Remote (e.g., posttraumatic, postencephalitic, poststroke, etc.)
 - Progressive (e.g., brain tumor, Lafora's disease and other PMEs, dementias)
 - SE in defined electroclinical syndromes
- Unknown (i.e., cryptogenic)

Axis 3: Electroencephalographic correlates

- Currently there are no evidence-based EEG criteria for SE.

EEG patterns in SE

1. Location: generalized (including bilateral synchronous patterns), lateralized, bilateral independent, multifocal.
2. Name of the pattern: Periodic discharges, rhythmic delta activity or spike-and-wave/sharp- and-wave plus subtypes.
3. Morphology: sharpness, number of phases (e.g., triphasic morphology), absolute and relative amplitude, polarity.
4. Time-related features: prevalence, frequency, duration, daily pattern duration and index, onset (sudden vs. gradual), and dynamics (evolving, fluctuating, or static).
5. Modulation: stimulus-induced vs. spontaneous.
- 6 Effect of intervention (medication) on EEG.

Axis 4: Age

1. Neonatal (0 to 30 days)
2. Infancy (1 month to 2 years)
3. Childhood (> 2 to 12 years)
4. Adolescence and adulthood (> 12 to 59 years)
5. Elderly (≥ 60 years)

American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version

Generalized convulsive status epilepticus (GCSE)

Definition of CSE

- CSE is a convulsive seizure lasting more than 5 min or consecutive seizures without recovery of consciousness.
- In the case of convulsive SE, both time points (t1 at 5 min and t2 at 30 min) are based on animal experiments and clinical research.

Key points

- Principle of treatment
 1. Stop both ongoing clinical and electrographic seizures
 2. Identify and treat the etiology of CSE
 3. diagnosis and treatment of complications of CSE

Time is the brain

- The response to treatment with anti-seizure medications is decreasing with time and ongoing seizures probably due to the following reasons;
 - Functional GABA receptors are decreased due to internalization of GABA receptors.
 - NMDA receptors are up-regulated. This can result in calcium influx intracellularly which makes seizure control more difficult and may cause cellular damage and secondary brain injury.
 - There is the upregulation of drug-efflux transporters such as P- glycoprotein.
 - Ongoing status can result in an increment of pro-inflammatory agents.

Choosing the anti-seizure medications

- Age
- Clinical seizure type: CSE and NCSE
- Comorbidities
 - cardiovascular disease
 - liver disease
 - kidney disease
- History of drug allergy
 - minor rash to SJSs
- Anti-seizure medications
 - administration
 - mechanism of action
 - pharmacodynamics
 - pharmacokinetics
 - efficacy for each seizure type
 - recommended doses
 - adverse effects
 - drug interactions

Treatment phases of CSE

- Stage 1 (early or impending CSE)
 - Benzodiazepines are the drugs of choice.
 - RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial)
IV lorazepam vs IM midazolam*
 - AES guideline state that IM midazolam has a superior effectiveness compared to intravenous lorazepam in adults with CSE without established intravenous access (Level A)**

*N Engl J Med 2012; 366:591-600

**Epilepsy Curr 2016;16:48-61.

Treatment phases of CSE

- Stage 2 (Established SE) : CSE persisting after first-line treatments
 - phenytoin (fosphenytoin)
 - phenobarbital
 - valproic acid
 - levetiracetam
 - lacosamide

Treatment phases of CSE

- Stage 3 (refractory CSE): CSE persisting > 60 minutes after second-line treatments
 - Hemodynamic monitoring
 - EEG monitoring
 - Initiation of anesthetic agents
 - Midazolam
 - Propofol
 - Thiopental
 - Ketamine
 - Goals
 - stop ongoing seizure
 - EEG background suppression VS burst suppression

Anesthetic agents in refractory status epilepticus

	Loading dose	Initial rate	Maintenance dose	Side effects
Midazolam	0.2 mg/kg IV over 2 to 5 minutes; repeat 0.2 to 0.4 mg/kg boluses every 5 minutes until seizures stop, up to a maximum loading dose of 2 mg/kg	0.1mg/kg/hr	0.05 to 2.9 mg/kg/hr	Hypotension, respiratory depression
Propofol	1 to 2 mg/kg IV over 3 to 5 minutes; repeat boluses every 3 to 5 minutes until seizures stop, up to maximum total loading dose of 10mg/kg	20 microgram/kg/min; bolus and increase rate until seizure control	30 to 200 microgram/kg/min titrated to EEG with 5 to 10 microgram/kg/min every 5 minutes or 1 mg/kg bolus for breakthrough status epilepticus	Respiratory suppression, hypotension, propofol infusion syndrome(PRIS)
Pentobarbital	5 to 15 mg/kg infused over 1 hour; may repeat 5 mg/kg boluses until seizures stop	1 mg/kg/hr	0.5 to 5 mg/kg/hr, titrated to maintain seizure suppression pattern on EEG and a serum level of 30-45 microgram/ml; for breakthrough status epilepticus, a 5 mg/kg must be given, and the continuous infusion rate should be increased by 0.5-1 mg/kg/hr every 12 hours	Hypotension, respiratory depression, allergic reactions, immunosuppression
Ketamine	1 to 4.5 mg/kg with supplements of 0.5-2.5 mg/kg every 30-45 minutes or 10 to 50 microgram/kg/min	1.5 mg/kg every 3 to 5 minutes until seizures stops, up to a maximum of 4.5 mg/kg	5 to 125 microgram/kg/min (0.3-7.5 mg/kg/hr)	Elevation of blood pressure, increased intracranial pressure

Therapeutic monitoring

- Objectives
 - to monitor the therapeutic response
 - to avoid side effects of therapy
- Hemodynamic and respiratory monitoring
 - pulse oximetry
 - monitor Bp, HR, O₂ sat
 - EKG monitoring
- Clinical neurophysiologic test
 - continuous EEG monitoring

Treatment phases of CSE

- Stage 3 (refractory CSE): CSE persisting after second-line treatments
 - Anesthetic agents are the drugs of choice for the treatment of refractory CSE. It is required to secure the airway and start mechanical ventilation if the patient is not already intubated for other reasons.
 - If no clinical and electrographic seizure for 24- 48 hours, then tapering off anesthetic agents
 - Adequate anti-seizure medications should be prescribed to the patient while the anesthetic agent is being withdrawn.
 - avoid anti-seizure medications with a primarily GABAergic mechanism
 - avoid > 2 anti-seizure medications
 - try anti-seizure medications with multiple mechanisms of action and low drug interactions

Treatment phases of CSE

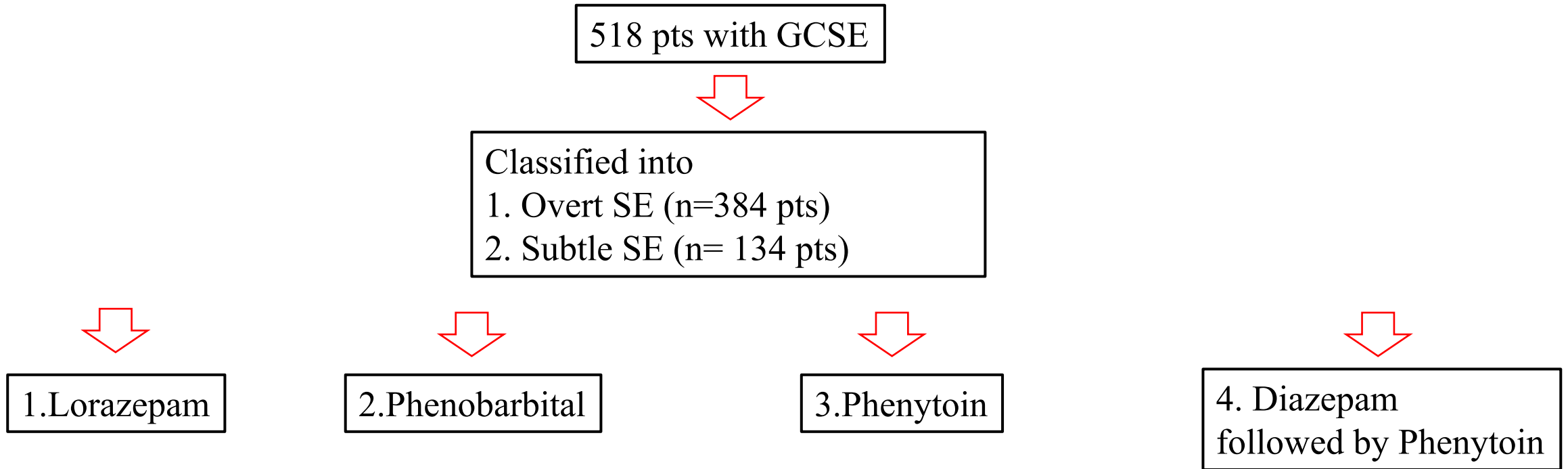
- Stage 4 (super-refractory CSE)*: CSE persisting for more than 24 hours after administration of third-line treatments
 - anesthetic agents
 - ketamine
 - immunomodulatory therapy
 - hypothermia
 - new anti-seizure medications
 - ketogenic diet*

*Brain 2011;134:2802–18.

**Neurology. 2017 Mar 7;88(10):938-943.

The US Department of Veterans Affairs (VA) Cooperative Study randomized controlled clinical trial

Five-year randomized, double blind, multicenter trial of four intravenous regimens



Conclusions

As initial intravenous treatment for overt generalized convulsive status epilepticus, lorazepam is more effective than phenytoin. Although lorazepam is no more efficacious than phenobarbital or diazepam and phenytoin, it is easier to use.

แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชัก สำหรับแพทย์

Clinical Practice Guidelines for Epilepsy



บทที่ 8

แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาภาวะชักต่อเนื่อง แผนภูมิที่ 9 การวินิจฉัยและรักษาภาวะชักต่อเนื่อง



ตารางที่ 18 ยากันชักที่ใช้ในการรักษาภาวะอาการชักต่อเนื่องในระยะต่างๆ
ระยะ early (5-10 นาทีแรก)

ชนิดยา	ชนิดผู้ป่วย	ขนาดยา loading และอัตราเร็วของการให้	ขนาดยา สูงสุด ในแต่ละครั้ง	ขนาดยา maintenance	ขนาดบรรจุ และวิธีการผสมยา	หมายเหตุ
diazepam*	เด็ก	0.3 mg/kg IV หรือ 0.2-0.5 mg/kg rectal ด้วยอัตราเร็ว < 2 mg/min ให้ซ้ำด้วยขนาดเดิมอีก 10 นาทีถัดมา ถ้ายังไม่หยุดชัก	10 mg	NA	10 mg/2 mL/vial ห้ามเจือจาง	- ระวังกดระดับความรู้สึกตัว กดการหายใจ และความดัน โลหิตต่ำ
	ผู้ใหญ่	0.15 mg/kg IV ด้วยอัตราเร็ว < 2-5 mg/min ให้ซ้ำด้วยขนาดเดิมอีก 10 นาทีถัดมา ถ้ายังไม่หยุดชัก				
midazolam	เด็ก	5 mg IM (ถ้านน. 13-40 kg) 10 mg IM (ถ้านน. > 40 kg) หรือ 0.2 mg/kg intranasal หรือ 0.5 mg/kg buccal ให้ซ้ำด้วยขนาดเดิมอีก 10 นาทีถัดมา ถ้ายังไม่หยุดชัก	10 mg	NA	5 mg/1 mL/vial ไม่ต้องเจือจาง	- ระวังกดระดับความรู้สึกตัว กดการหายใจ และความดัน โลหิตต่ำ
	ผู้ใหญ่	0.2 mg/kg IM ให้ซ้ำด้วยขนาดเดิมอีก 10 นาทีถัดมา ถ้ายังไม่หยุดชัก				

หมายเหตุ *การให้ diazepam ทางทวารหนักในเด็ก ให้ใช้ diazepam ชนิดฉีดเข้าเส้นโดยใช้ insulin syringe แบบ plastic หรือต่อสายสวนทางทวารหนักสอดลึกประมาณ 2 นิ้ว ต้องยกก้นและหนีบทวารผู้ป่วยประมาณ 2 นาที เพื่อให้ยาไม่ไหลออก

ตารางที่ 18 (ต่อ) ยากันชักที่ใช้ในการรักษาภาวะอาการชักต่อเนื่องในระยะต่างๆ

ระยะ established (10-30 นาทีต่อมา)

ชนิดยา	ชนิดผู้ป่วย	ขนาดยา loading และอัตราเร็วของการให้	ขนาดยา สูงสุดใน แต่ละครั้ง	ขนาดยา maintenance	ขนาดบรรจุ และวิธีการผสมยา	หมายเหตุ
phenytoin	เด็ก	20 mg/kg IV อัตราเร็ว < 1 mg/kg/min ให้ซ้ำได้ อีก 10 mg/kg ถ้ายังไม่หยุดชักหลัง เริ่มยา 30 นาที	1,500 mg	5-8 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 8 ชม.	250 mg/5 mL/vial ผสมใน 0.9%NSS เท่านั้น หลังผสมควรใช้ให้หมด ภายใน 2 ชม.ไม่ควรใช้ infusion pump เพราะ จะเกิดตะกอน	- ระวังความดันเลือดต่ำ หัวใจ เต้นผิดปกติ และภาวะ metabolic acidosis - ถ้าให้เร็วอาจทำให้หลอดเลือด อักเสบ
	ผู้ใหญ่	20-30 mg/kg IV อัตราเร็ว < 50 mg/min		300-500 mg/day แบ่งให้ทุก 8 ชม.		
phenobarbital	เด็ก	20 mg/kg IV อัตราเร็ว < 2 mg/kg/min ให้ซ้ำได้อีก 10 mg/kg ถ้ายังไม่หยุดชัก หลังเริ่มยา 30 นาที	1,000 mg	4-6 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 12 ชม.	200 mg/1 mL/vial ผสมใน sterile water 10 mL ก่อนนำมาผสมกับ 0.9%NSS หรือ Ringer lactate หรือ 5%D/W	- ระวังการกดการหายใจและ ระดับความรู้สึกตัว
	ผู้ใหญ่	20-30 mg/kg IV อัตราเร็ว 50-75 mg/min		180-240 mg/ kg/day แบ่งให้ ทุก 12 ชม.		
sodium valproate	เด็ก	20-40 mg/kg IV อัตราเร็ว < 1-3 mg/kg/min	NA	1-5 mg/kg/h	400 mg/4 mL/vial ผสมใน 0.9%NSS หรือ 5-10%D/W หลังผสมแล้ว ควรใช้ให้หมดใน 24 ชม.	- ระวังภาวะ hepatotoxic, pancreatitis, thrombo- cytopenia, hyperammonemia, - ไม่ควรใช้ในเด็กอายุ < 2 ปี
	ผู้ใหญ่	20-30 mg/kg IV อัตราเร็ว < 100 mg/min		1-2 mg/kg/h		

ตารางที่ 18 (ต่อ) ยากันชักที่ใช้ในการรักษาภาวะอาการชักต่อเนื่องในระยะต่างๆ
ระยะ established (10-30 นาทีต่อมา)

ชนิดยา	ชนิดผู้ป่วย	ขนาดยา loading และอัตราเร็วของการให้	ขนาดยาสูงสุดในแต่ละครั้ง	ขนาดยา maintenance	ขนาดบรรจุและวิธีการผสมยา	หมายเหตุ
levetiracetam	เด็ก	30-40 mg/kg IV ให้ในเวลา > 15 นาที	4,000 mg	10-30 mg/kg/12h	500 mg/5 mL/vial ผสมใน 0.9%NSS หรือ Ringer lactate หรือ 5%D/W หลังผสมแล้วควรใช้ให้หมด ใน 24 ชม.	
	ผู้ใหญ่	30-40 mg/kg IV ให้ในเวลา > 15 นาที				

ระยะ refractory (30-60 นาทีต่อมา)

ชนิดยา	ชนิดผู้ป่วย	ขนาดยา loading และอัตราเร็วของการให้	ขนาดยาสูงสุดในแต่ละครั้ง	ขนาดยา maintenance	ขนาดบรรจุและวิธีการผสมยา	หมายเหตุ
midazolam	เด็ก	0.2 mg/kg IV ด้วยอัตราเร็ว < 4 mg/min	2 mg/kg	0.02-0.4 mg/kg/h	5 mg/1 mL/vial ผสมใน 0.9%NSS หรือ 5%D/W หลังผสมแล้วควรใช้ให้หมด ใน 24 ชม. ถ้าผสม Ringer lactate ควรใช้ให้หมดใน 4 ชม.	- ระงับระดับความรู้สึกตัว กดการหายใจ และความดันโลหิตต่ำ - ให้อย่างช้ากว่าจะหยุดชักหรือมีคลื่นไฟฟ้าสมองแบบ burst suppression
	ผู้ใหญ่	0.1-0.3 mg/kg IV ด้วยอัตราเร็ว < 4 mg/min		0.05 – 0.4 mg/kg/h		
propofol	เด็ก	1-2 mg/kg IV ด้วยอัตราเร็ว < 0.05 mg/kg/min	NA	2-3 mg/kg/h	200 mg/20 mL/vial ผสมได้ทั้งใน 0.9%NSS หรือ 5%D/W ควรใช้ volumetric infusion pump ในการให้ยา และหลังผสมแล้วควรใช้ให้หมดใน 6 ชม.	- ระงับระดับความรู้สึกตัว กดการหายใจ ความดันโลหิตต่ำ และภาวะ propofol infusion syndrome (bradycardia, rhabdomyolysis, hyperlipidemia, metabolic acidosis) โดยเฉพาะในเด็กเล็ก - ให้อย่างช้ากว่าจะหยุดชักหรือมีคลื่นไฟฟ้าสมองแบบ burst suppression
	ผู้ใหญ่	2 mg/kg IV ด้วยอัตราเร็ว < 0.05 mg/kg/min		5-10 mg/kg/h แล้วลดลงเป็น 1-3 mg/kg/h เมื่อหยุดชัก		

ตารางที่ 18 (ต่อ) ยาเกินขนาดที่ใช้ในการรักษาภาวะอาการชักต่อเนื่องในระยะต่างๆ

ระยะ refractory (30-60 นาทีต่อมา) (ต่อ)

ชนิดยา	ชนิดผู้ป่วย	ขนาดยา loading และอัตราเร็วของการให้	ขนาดยาสูงสุดในแต่ละครั้ง	ขนาดยา maintenance	ขนาดบรรจุและวิธีการผสมยา	หมายเหตุ
thiopental	เด็ก	5 mg/kg IV ให้ในเวลา > 20 วินาที	NA	3-5 mg/kg/h	1 g/vial (ผงแห้ง) ผสมได้ทั้งใน 0.9%NSS หรือ 5%D/W หรือ sterile water ให้มีความเข้มข้น 2.5% solution	- ระวังการกดการหายใจและความดันโลหิตต่ำ - ให้ยาจนกว่าจะหยุดชักหรือมีคลื่นไฟฟ้าสมองแบบ burst suppression
	ผู้ใหญ่	100-250 mg IV ให้ในเวลา > 20 วินาที ตามด้วย 50 mg ทุก 2-3 นาทีจนหยุดชัก		3-5 mg/kg/h		
ketamine*	เด็ก	0.5-2 mg/kg IV	NA	0.04 mg/kg/min	500 mg/10 mL/vial ผสมได้ทั้งใน 0.9%NSS หรือ 5%D/W หรือ sterile water ให้มีความเข้มข้นไม่เกิน 2 mg/mL ห้ามผสมยานี้ร่วมกับ barbiturate หรือ diazepam อาจเกิดการตะกอน	- ระวังความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ และภาวะ increased intracranial pressure
	ผู้ใหญ่	1-2 mg/kg IV		0.6-5 mg/kg/h		
topiramate	เด็ก	1-5 mg/kg/d	NA	20-25 mg/kg/d	มีขนาด 25, 50, 100 mg tablet	- ระวังภาวะ metabolic acidosis และ hyperammonemia เมื่อให้ร่วมกับ sodium valproate
	ผู้ใหญ่	100 mg ทุก 12 ชม.		400-800 mg/d แบ่งให้ทุก 12 ชม.		

หมายเหตุ NA: not available, * พิจารณาให้ยา ketamine เมื่อผู้ป่วยยังคงชักอยู่ภายหลังจากการให้ยาในกลุ่ม anesthetic agents (midazolam, thiopental, propofol) ไปแล้ว 24 ชม.

การตรวจวินิจฉัยและดูแลภาวะชักต่อเนื่อง

ในระยะ early status epilepticus ①

- ตรวจระดับน้ำตาลปลายนิ้ว complete blood count (CBC), electrolyte, magnesium, phosphate, renal and liver function tests, arterial blood gas, ionized calcium, antiepileptic drug levels (ถ้ามีประวัติใช้ยากันชักมาก่อน)
- ในกรณีสงสัยภาวะติดเชื้อให้ทำการเพาะเชื้อจากเลือดหรือแหล่งอื่นๆ ถ้าสงสัยการติดเชื้อในระบบประสาทให้เตรียมเจาะน้ำไขสันหลัง
- ตรวจหาสารพิษจากเลือด หรือปัสสาวะ (toxicity screen)

ในระยะ established status epilepticus ②

- เมื่อผู้ป่วยหยุดชักพิจารณาทำเอ็กซเรย์ CT หรือ MRI เพื่อหารอยโรคในสมอง
- ตรวจน้ำไขสันหลังในรายที่สงสัยมีการอักเสบของสมองจากการติดเชื้อหรือ autoimmune

ในระยะ refractory continuous status epilepticus ③

พิจารณาทำ EEG monitoring ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

1. ยังมีอาการชักอยู่ เนื่องจากต้องใช้คลื่นไฟฟ้าสมองเป็นตัวประเมินการให้ยากลุ่ม anesthetic agents
2. หยุดชักได้แล้วแต่ผู้ป่วยยังไม่รู้สึกตัวภายใน 24 ชั่วโมง (ผู้ป่วย convulsive SE หลังหยุดชักสามารถพบภาวะ non-convulsive SE หรือ subclinical SE ได้ร้อยละ 20)

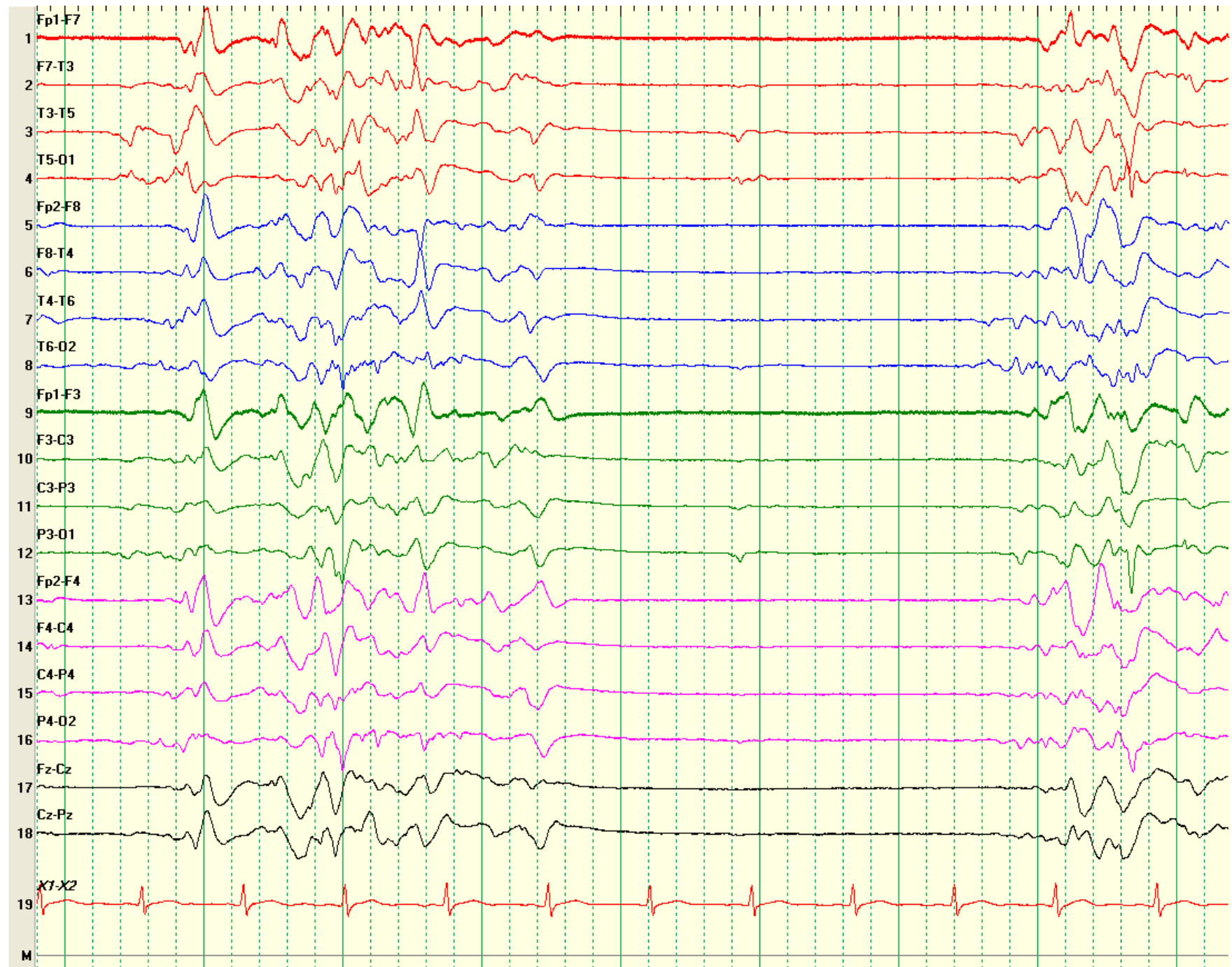
การปรับขนาดยากลุ่ม anesthetic agents ④

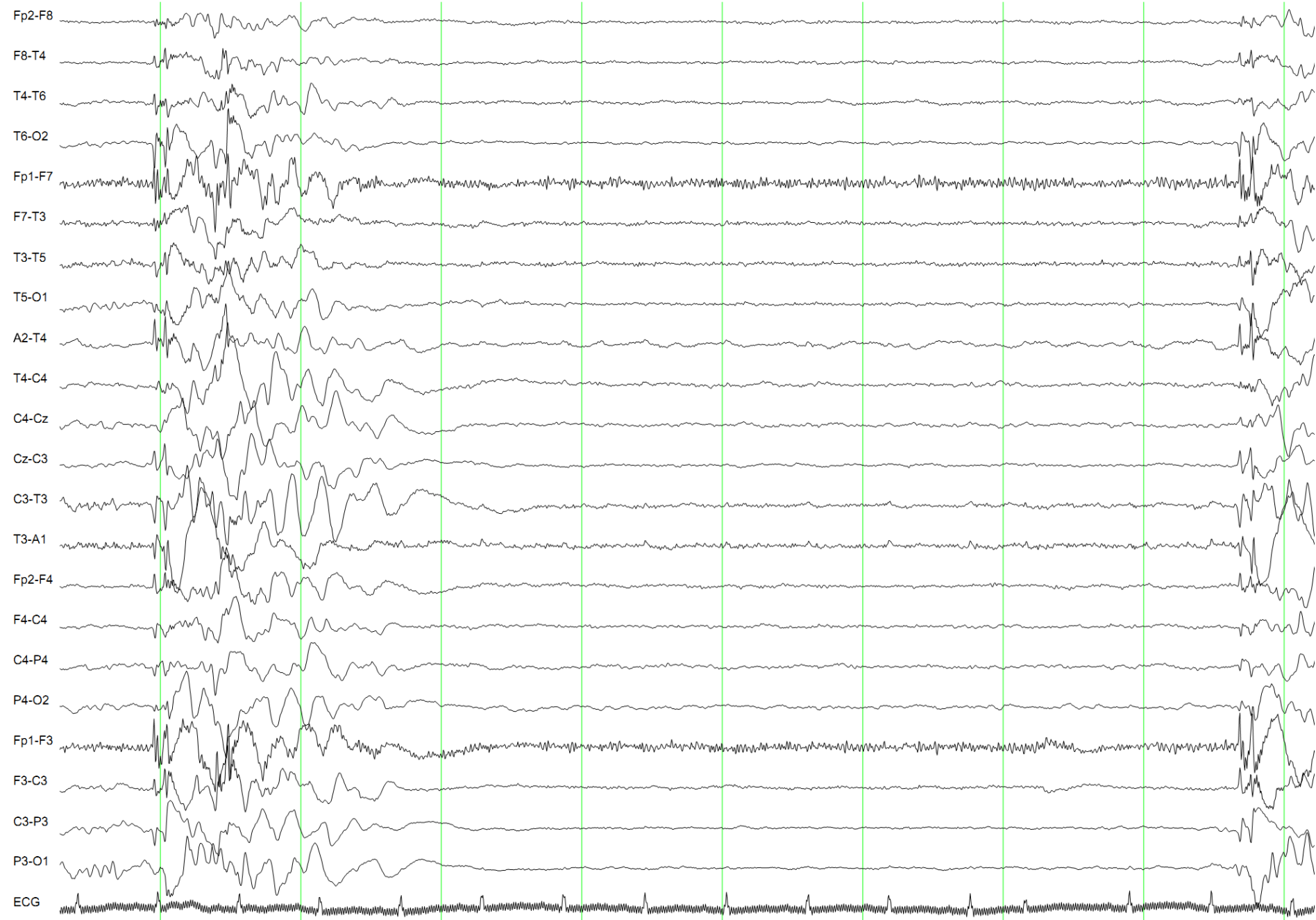
การปรับขนาดยากลุ่มนี้จะดูตามการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าสมองบน continuous EEG monitoring โดยเป้าหมายหลักในการใช้ยากลุ่มนี้ คือ 1) หยุด seizure activity ร่วมกับ 2) คลื่นไฟฟ้าสมองมีลักษณะเป็น burst suppression (ประกอบไปด้วย burst ซึ่งมีลักษณะ high amplitude polymorphic activity และ interburst ซึ่งมีลักษณะเป็น suppression) ควบคุมให้ระยะเวลา interburst interval อยู่ในช่วง 5-15 วินาทีต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง

การหยุดยากลุ่ม anesthetic agents

- ก่อนการหยุดยากลุ่ม anesthetic agents ผู้ป่วยควรได้รับยากันชักทั้งชนิดและขนาดยาที่เหมาะสมมาระยะหนึ่ง ควรเจาะเลือดตรวจเช็คระดับยาและปรับระดับยาให้เหมาะสม
- เริ่มลดยาเมื่อไม่มีอาการชักอย่างน้อย 24-48 ชั่วโมงและคลื่นไฟฟ้าสมองในช่วงเวลาดังกล่าวควรเป็นแบบ burst suppression หรือ no seizure activity ก็ได้ ถ้ามีการตรวจ EEG monitoring ร่วมด้วย
- ค่อยๆ ปรับขนาดยาลงทีละน้อยๆ จนหยุดยาได้ภายใน 24-48 ชั่วโมง โดยประเมินอาการและคลื่นไฟฟ้าสมองเป็นระยะ







Fp1-F7
50 μ V

F7-T7

T7-P7

P7-O1

Fp2-F8

F8-T8

T8-P8

P8-O2

Fp1-F3

F3-C3

C3-P3

P3-O1

Fp2-F4

F4-C4

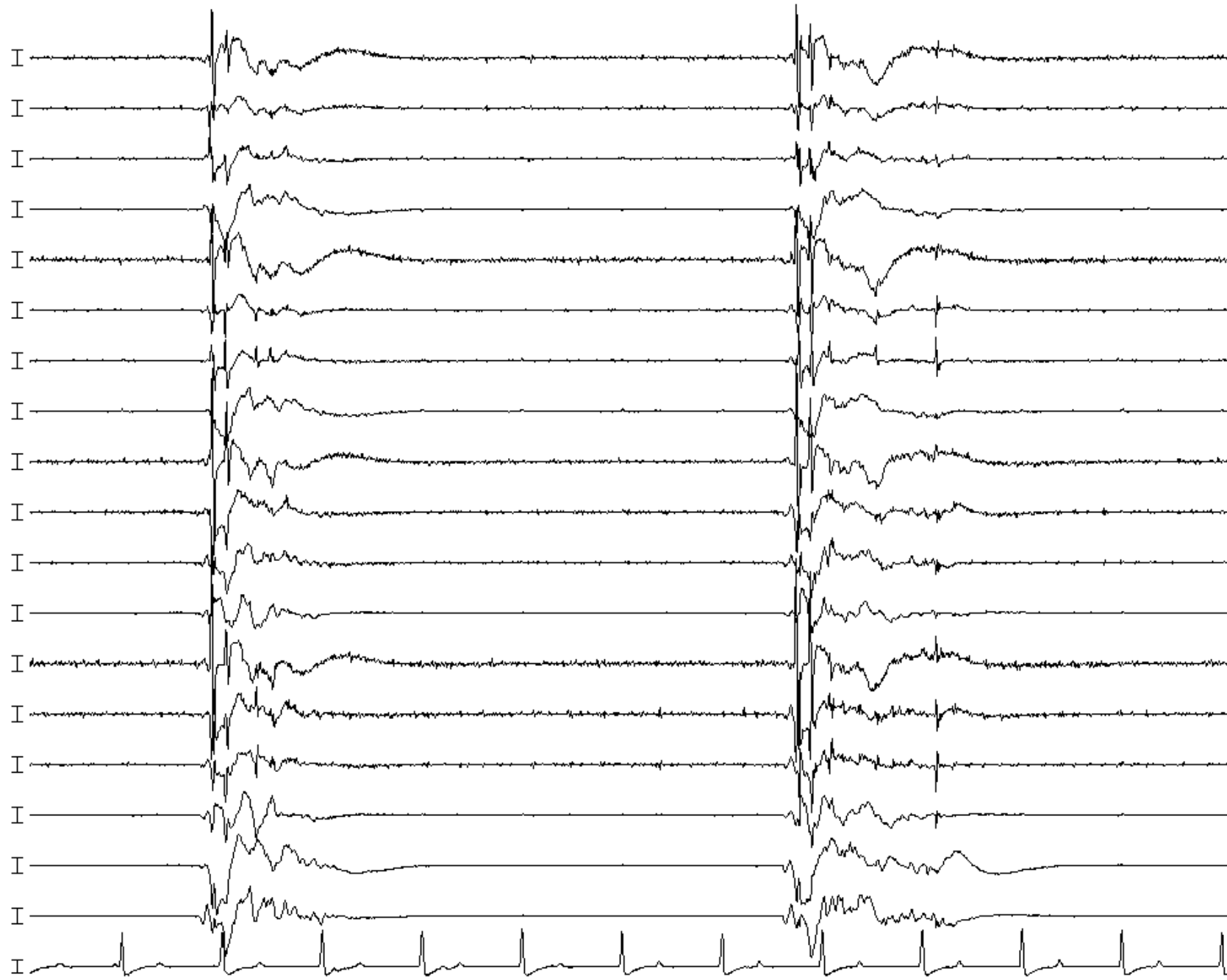
C4-P4

P4-O2

Fz-Cz

Cz-Pz

EKG1-EKG2
50 μ V



Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society

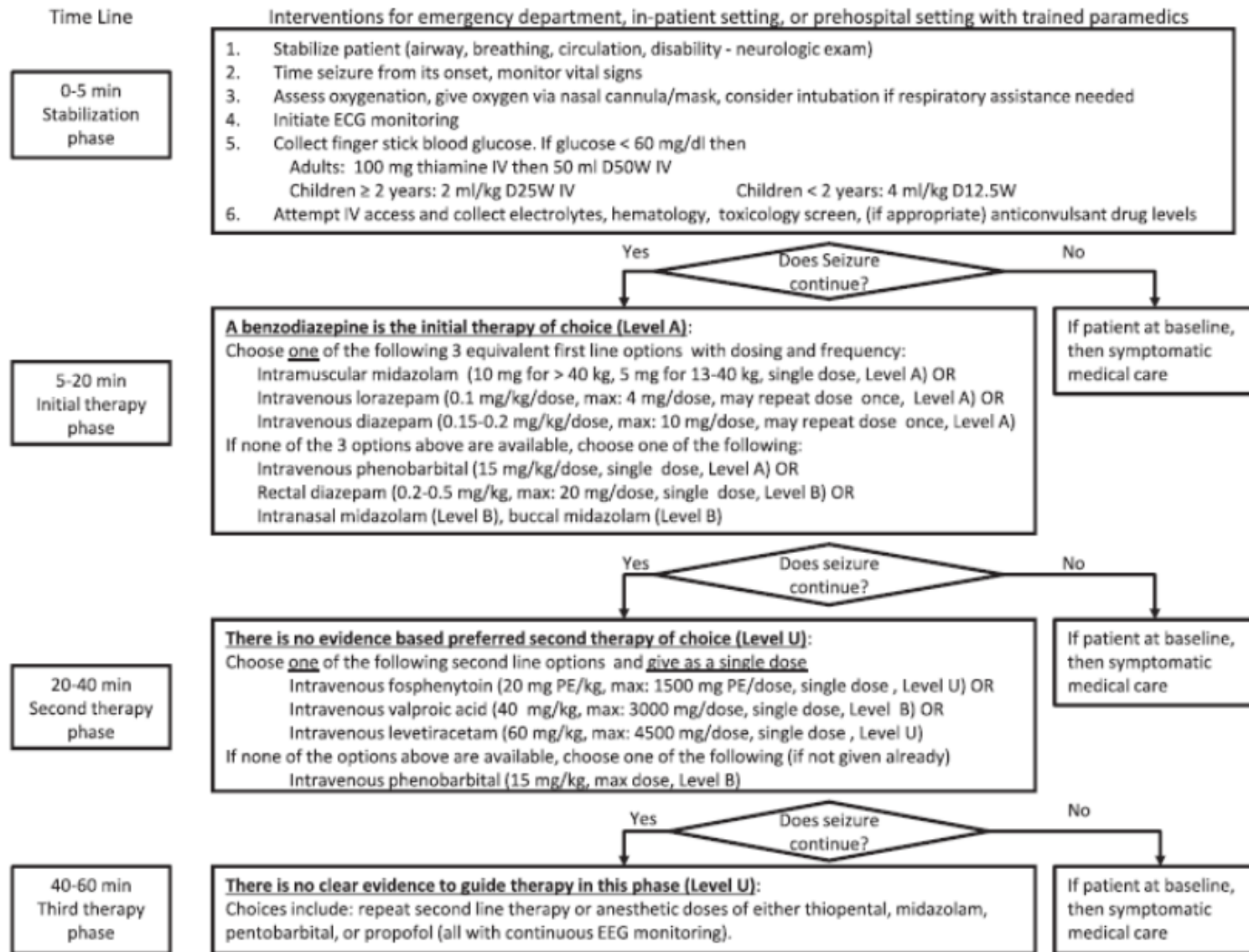


FIGURE 1. Proposed treatment algorithm for status epilepticus.

Disclaimer: This clinical algorithm/guideline is designed to assist clinicians by providing an analytical framework for evaluating and treating patients with status epilepticus. It is not intended to establish a community standard of care, replace a clinician's medical judgment, or establish a protocol for all patients. The clinical conditions contemplated by this algorithm/guideline will not fit or work with all patients. Approaches not covered in this algorithm/guideline may be appropriate.

Phenytoin in GCSE

- Efficacy
- Administration
- Adverse effects
- Allergy
- Enzyme inducing properties

Evidenced-base practice

- There are currently no strong data supporting the use of one urgent-control anti-seizure medications over another.

The Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT)

- The Established Status Epilepticus Treatment Trial, a randomized controlled, prospective, blinded, international multicenter trial, is currently enrolling patients with the goal of comparing 20 mg/kg fosphenytoin vs. 40 mg/kg valproic acid vs. 60 mg/kg levetiracetam as urgent-control therapy for benzodiazepine-refractory convulsive status epilepticus with the primary outcome of clinical cessation of seizures by 60 min after infusion of the study drug.

Lacosamide (LCS)

- LCS has a novel mechanism by selectively enhancing slow inactivation of voltage dependent sodium channels.
- LCS may be considered as an adjunctive or second-line medication for refractory status epilepticus.

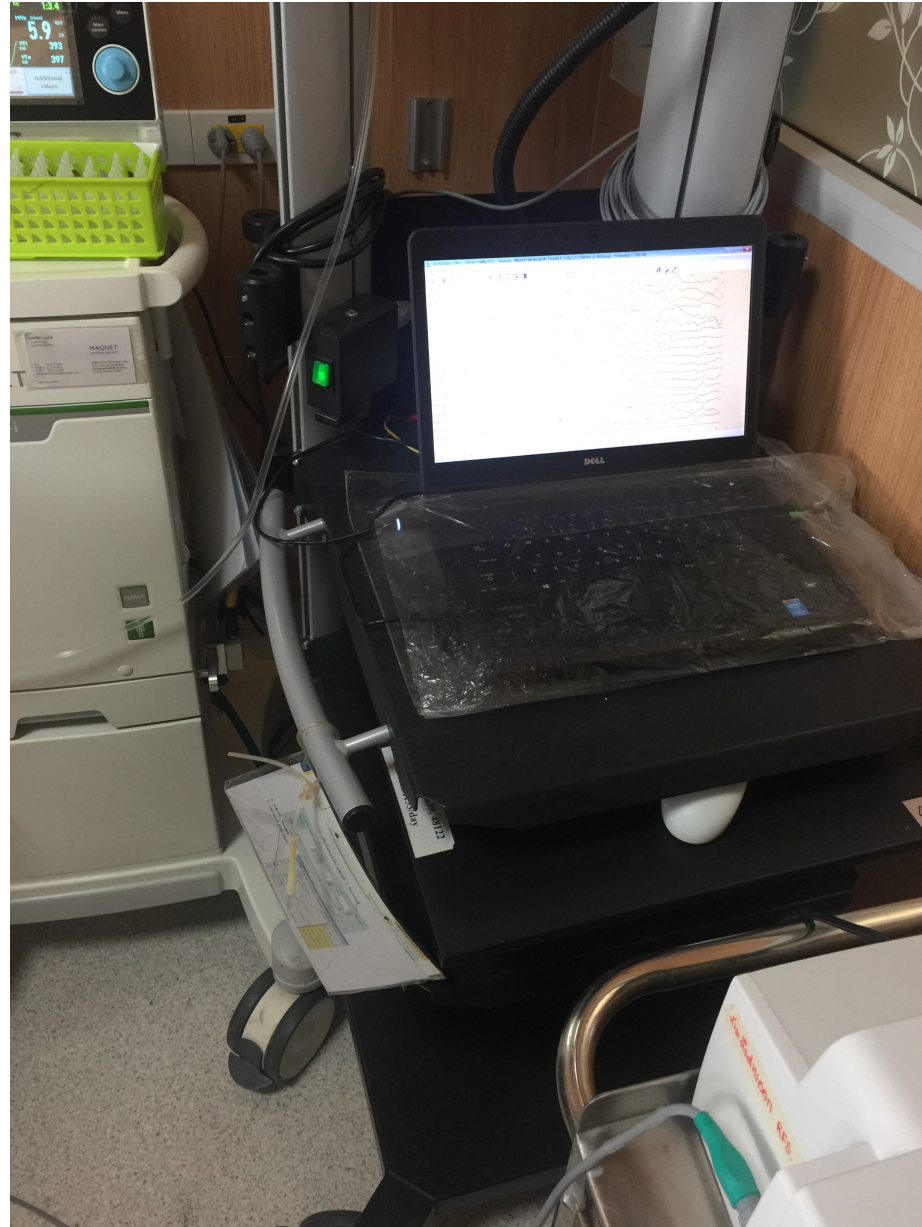
Perampanel (PER)

- PER has a novel mechanism of action. It is a first in class orally active, selective, non-competitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor agonist.
- Perampanel in patients with refractory and super-refractory status epilepticus in a neurological intensive care unit
 - median initial dose was 4 mg (range: 2–12), titrated up to a median of 12 mg (range 4–12) in increments of 2 to 4 mg per day.
 - PER could only ameliorate ongoing seizures in a few patients with refractory and super-refractory SE.

- A 63 yo male with PMH of HTN, DLP, and left basal gg hemorrhage s/p craniectomy with clot removal and EVD was referred from OSH with chief complaint of prolonged GTCs. The patient developed 4 episodes of 5-minute GTCs every 10-15 minutes and did not gain his consciousness back to the baseline normal state. The patient was found to have hypoNa of 128 and GCSE. He was immediately treated with intravenous diazepam, VPA 2400mg/day, LEV 3000/day, and midazolam 5 mg/hour. The patient continued to have GCSE and was referred from OSH.
- Seizures were not under control with the intravenous administration of VPA 3000/day, LEV 3000/day, midazolam 18 mg/hour.

- 1. uncontrolled SRSE
 - VPA 3000/day, LEV 3000/day, midazolam 15 mg/hour
 - failed ??
 - drug interactions: VPA
 - adverse effects: midazolam (Bp dropped if midazolam > 15mg/hr)
lacosamide 200/day (slow HR and hypotension)
- 2. sepsis
 - meropenem
- 3. adrenal insufficiency
- 4. elevated ammonia of 135

- Topamax 200 mg/day
- Fycompa 12 mg/day



Conclusions

- Generalized convulsive status epilepticus (GCSE) is a neurologic emergency with high morbidity and mortality.
- Rapid treatment and identification of etiology of GCSE is essential to improve the clinical outcomes.
- GCSE is a dynamic process. Continuous EEG is required for guiding management in cases of refractory status epilepticus and super-refractory status epilepticus.

Non-convulsive status epilepticus (NCSE)

Non-convulsive status epilepticus (NCSE)

- Patients with NCSE may have no clinical signs or develop only subtle jerks of the face, eyes, and extremities.
- NCSE is diagnosed only by electroencephalography(EEG).

Axis 1: Classification of status epilepticus (SE)

(B) Without prominent motor symptoms (i.e., non- convulsive SE, NCSE)

B.1 NCSE with coma (including so-called “subtle” SE)

B.2 NCSE without coma

B.2.a. Generalized

B.2.a.a Typical absence status

B.2.a.b Atypical absence status

B.2.a.c Myoclonic absence status

B.2.b. Focal

B.2.b.a Without impairment of consciousness (aura continua, with autonomic, sensory, visual, olfactory, gustatory, emotional/ psychic/experiential, or auditory symptoms)

B.2.b.b Aphasic status

B.2.b.c With impaired consciousness

B.2.c Unknown whether focal or generalized

B.2.c.a Autonomic SE

Salzburg EEG consensus criteria for non-convulsive status epilepticus (SCNC)

Patients without known epileptic encephalopathy

- EDs > 2.5 Hz, or
- EDs ≤ 2.5 Hz or rhythmic delta/theta activity (> 0.5 Hz) AND one of the following:
 - EEG and clinical improvement after IV AED*, or
 - Subtle clinical ictal phenomena, or
 - Typical spatiotemporal evolution**

Patients with known epileptic encephalopathy

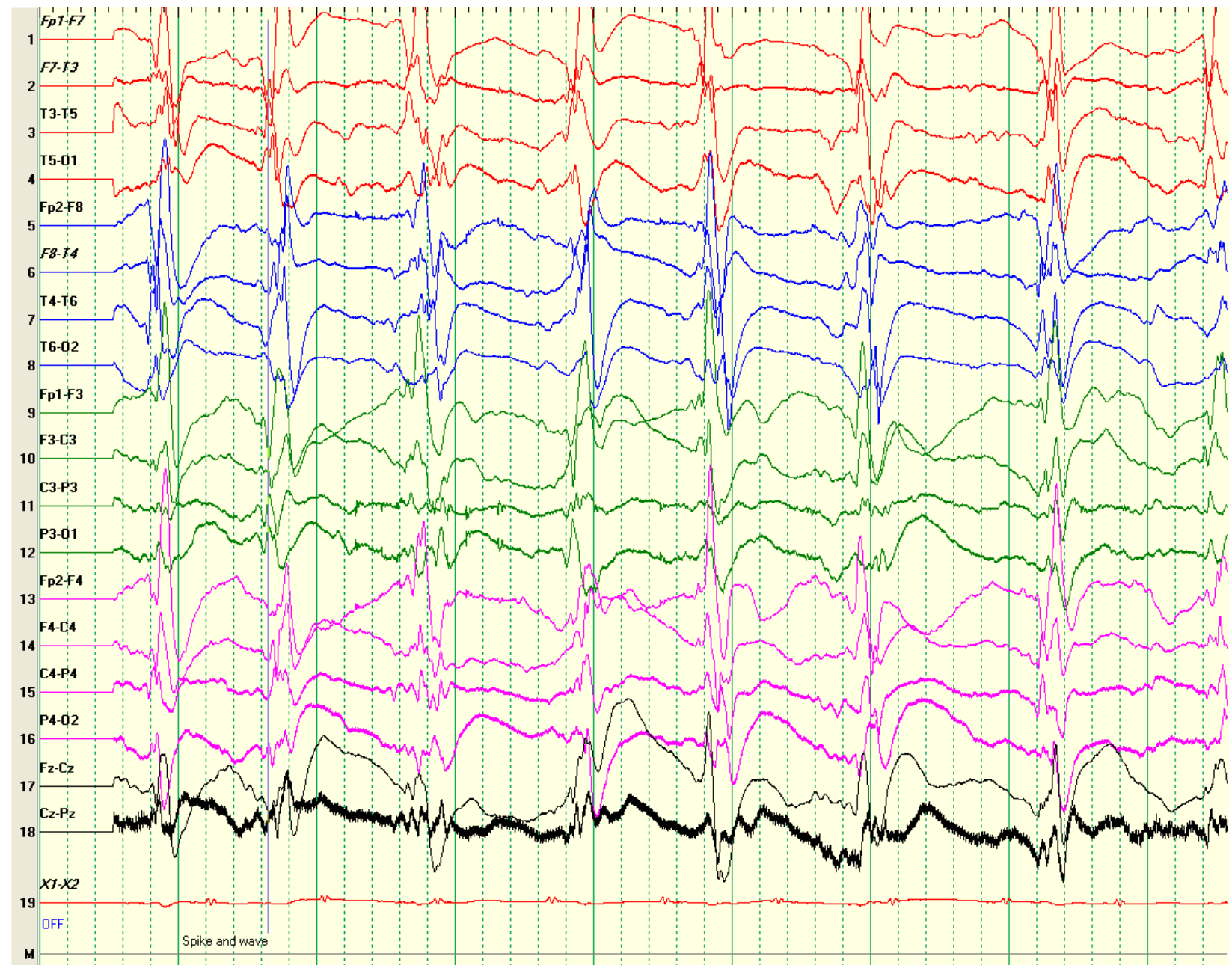
- Increase in prominence or frequency when compared to baseline with observable change in clinical state
- Improvement of clinical and EEG* features with IV AEDs

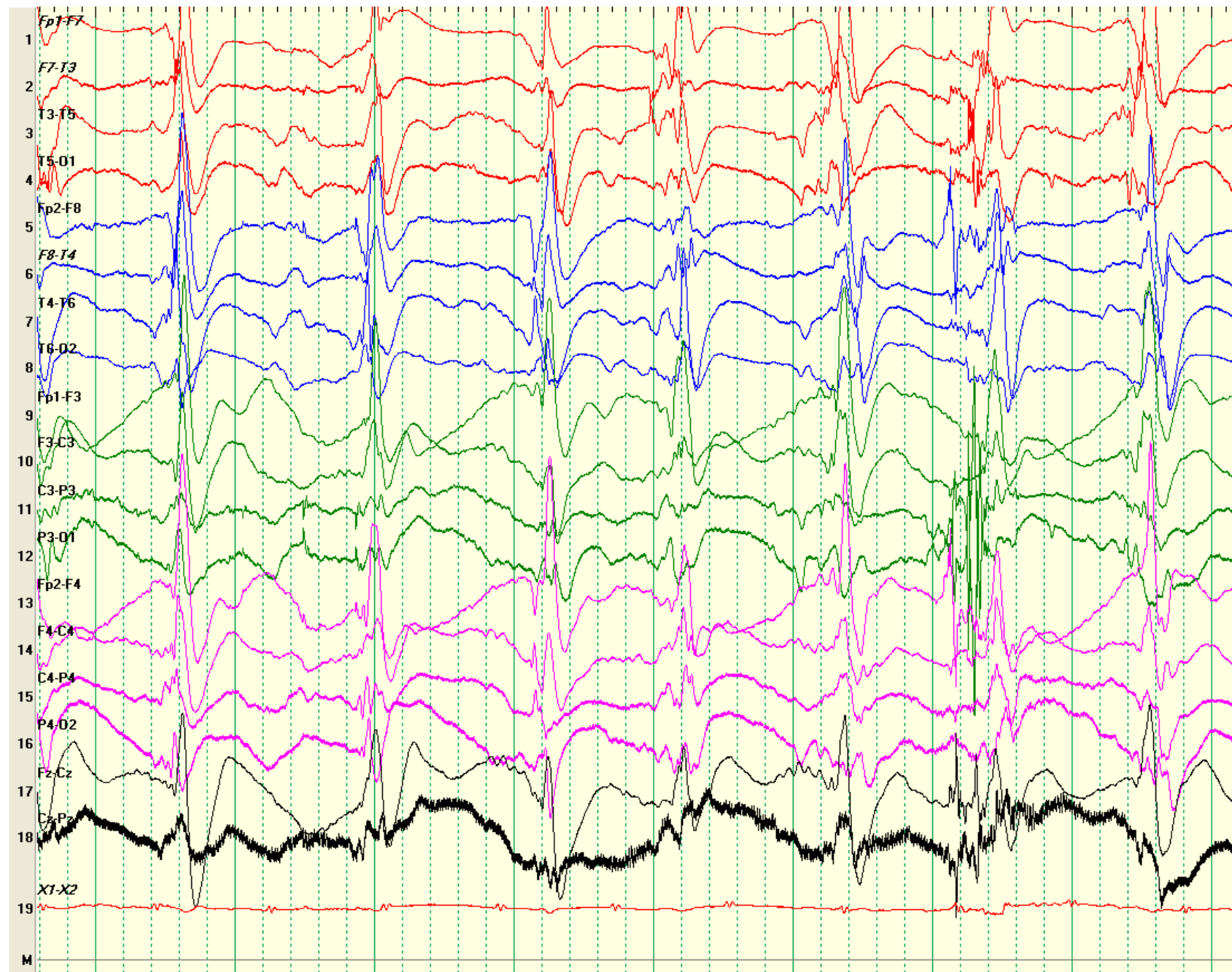
* If EEG improvement without clinical improvement, or if fluctuation without definite evolution, this should be considered possible NCSE.

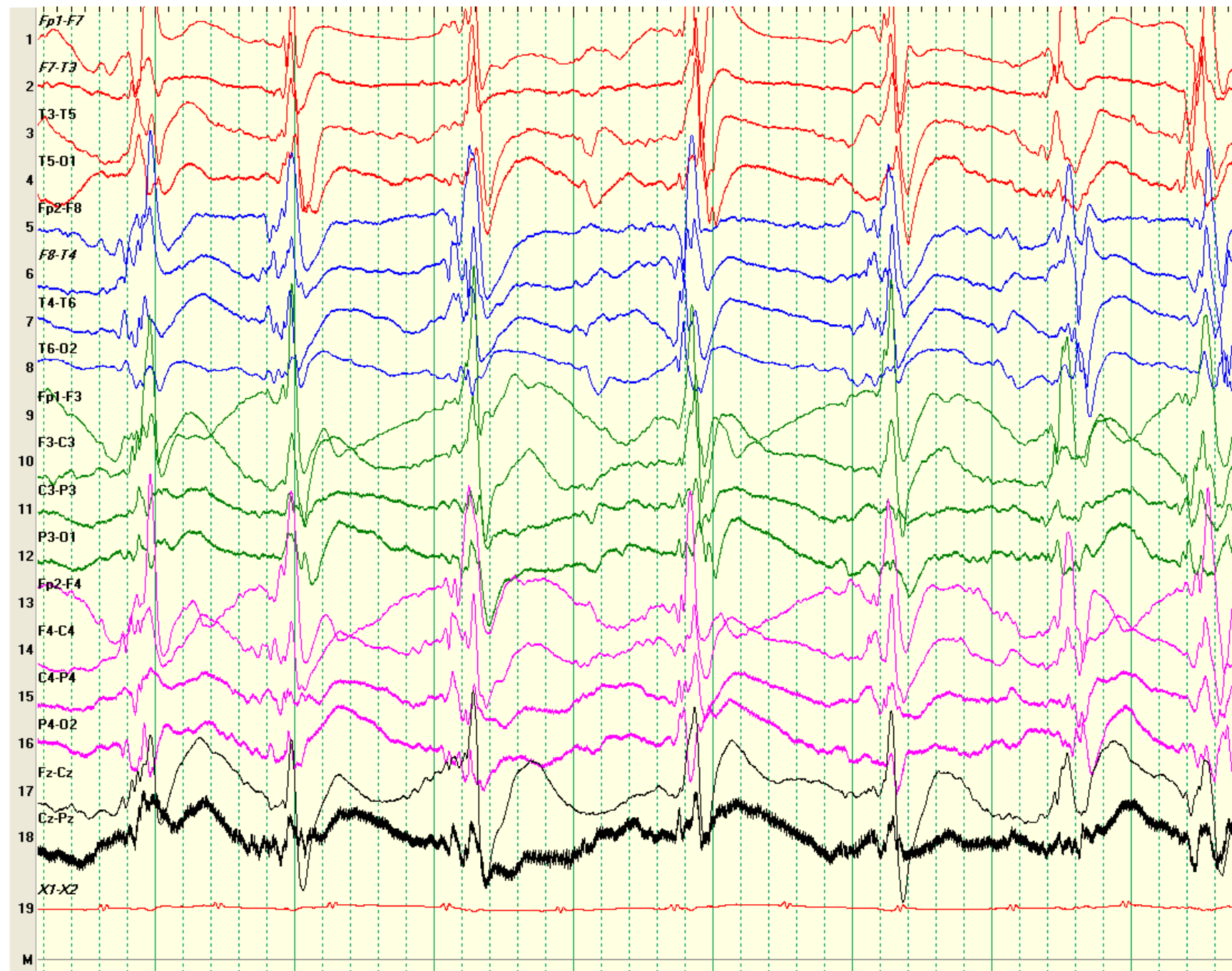
** Increment onset(increase in voltage and change in frequency), or evolution in pattern(change in frequency > 1 Hz or change in location), or decrementing termination(voltage and frequency).

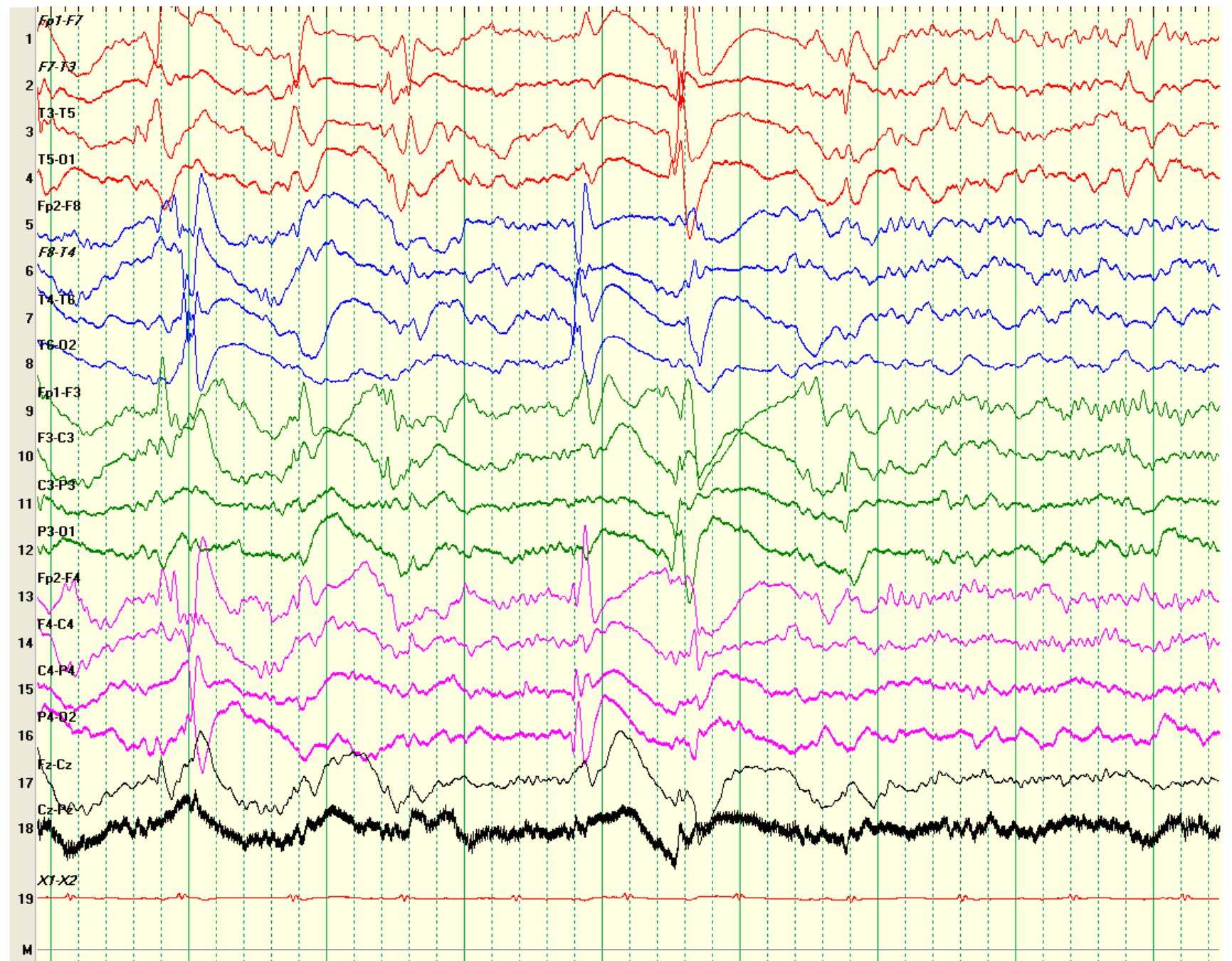
EDs: epileptiform discharges(spikes, polyspikes, sharp-waves, sharp-and-wave complexes)

IV AED: intravenous antiepileptic drugs

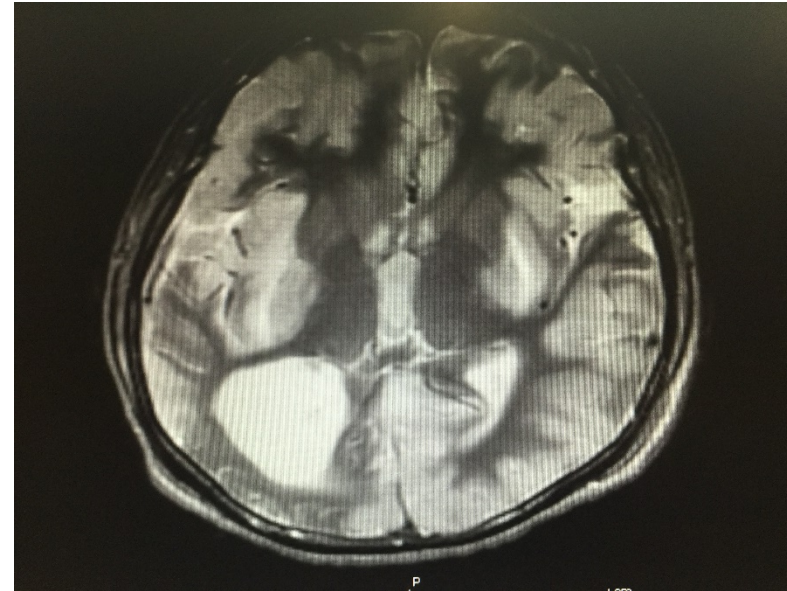




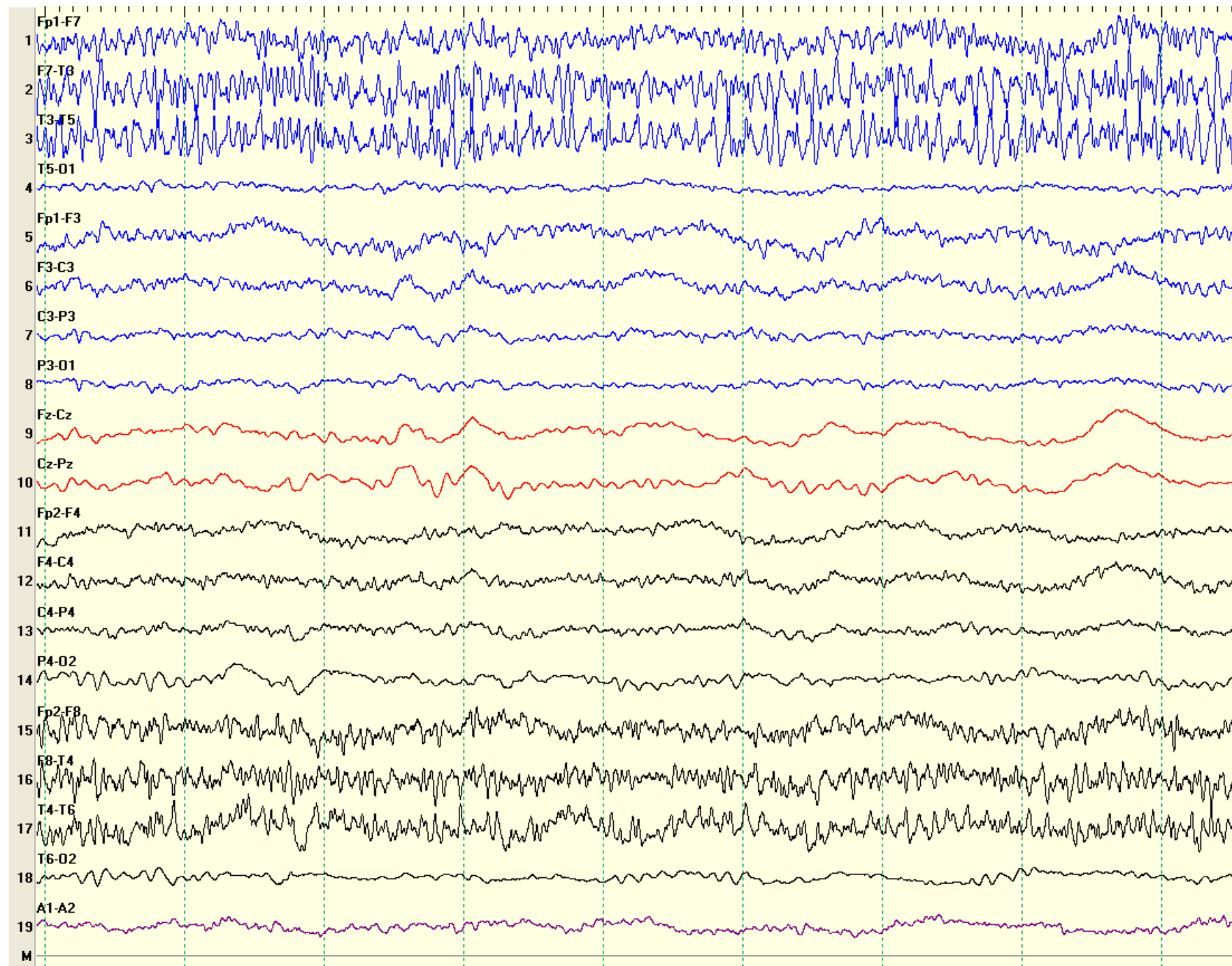


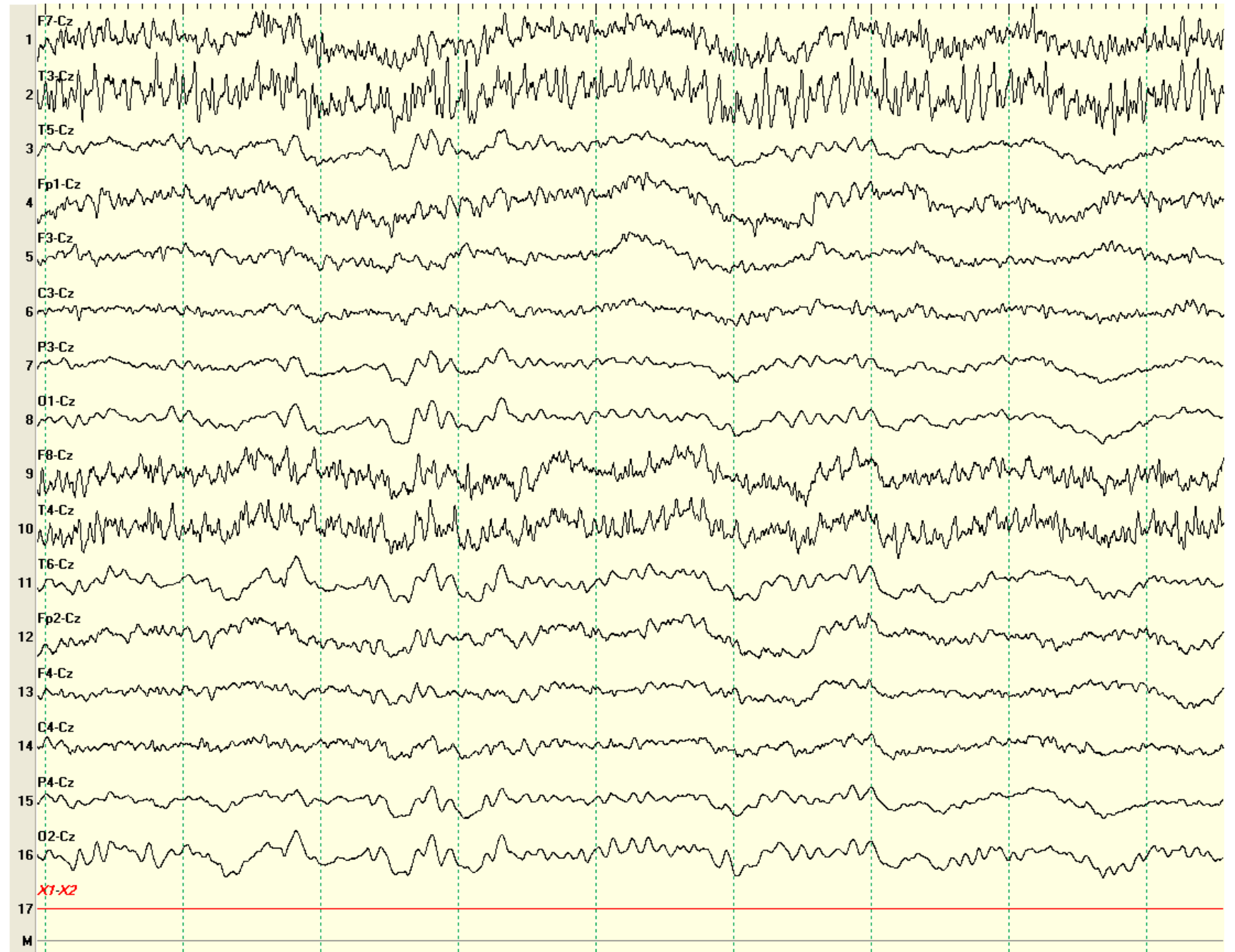


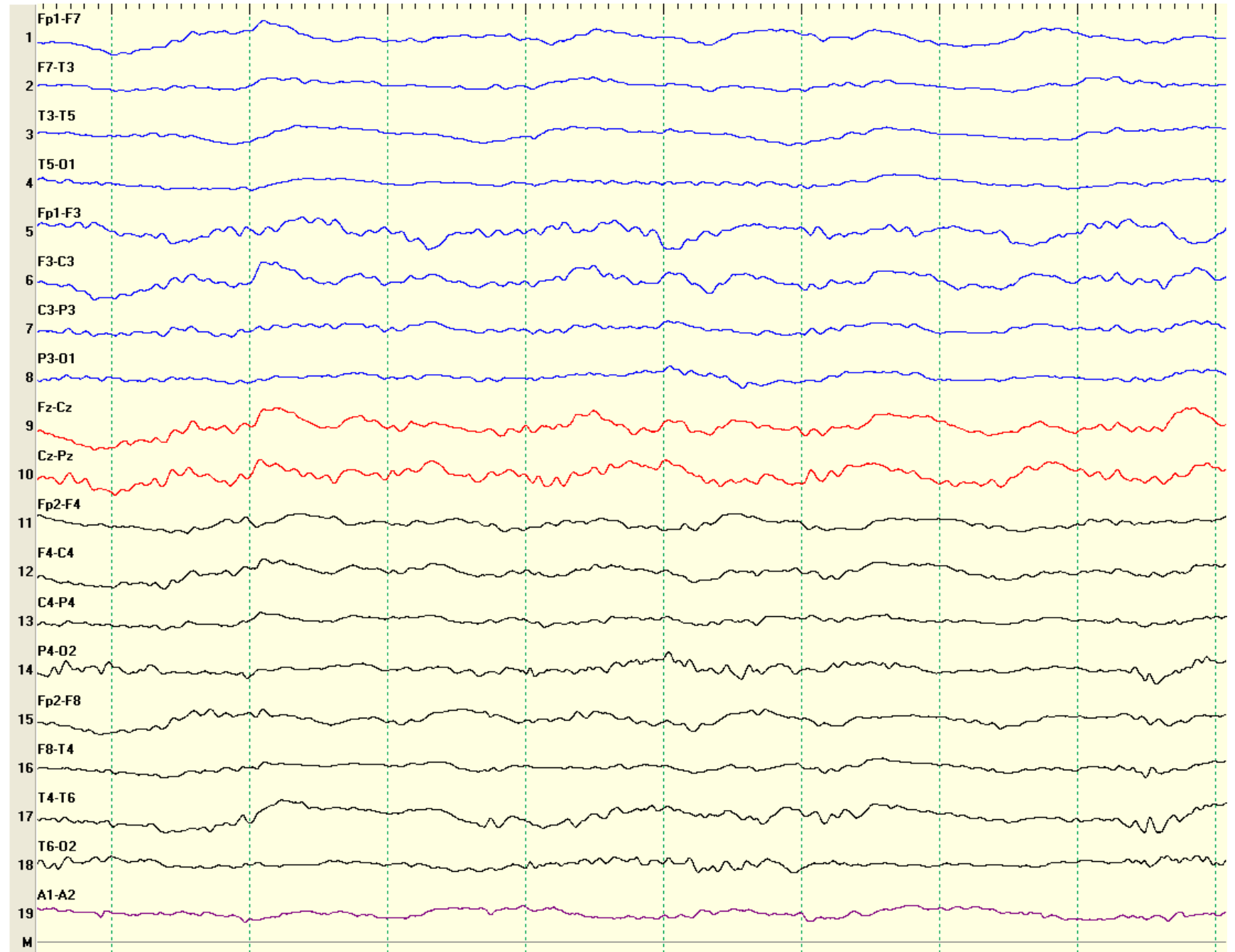
- A 17-yo male with past medical history of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke (MELAS) syndrome presents to the emergency department with status epilepticus for 30 minutes.



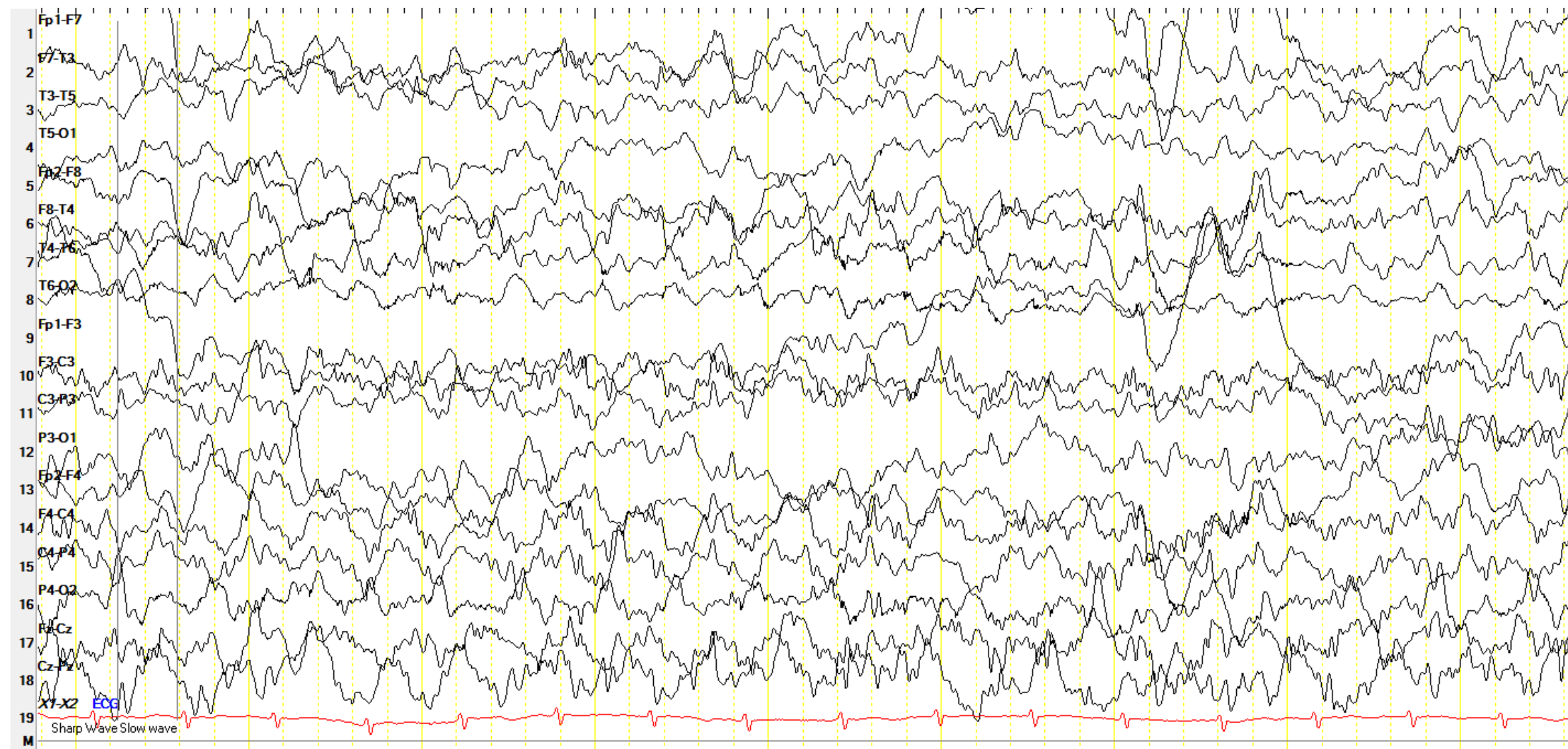
MELAS

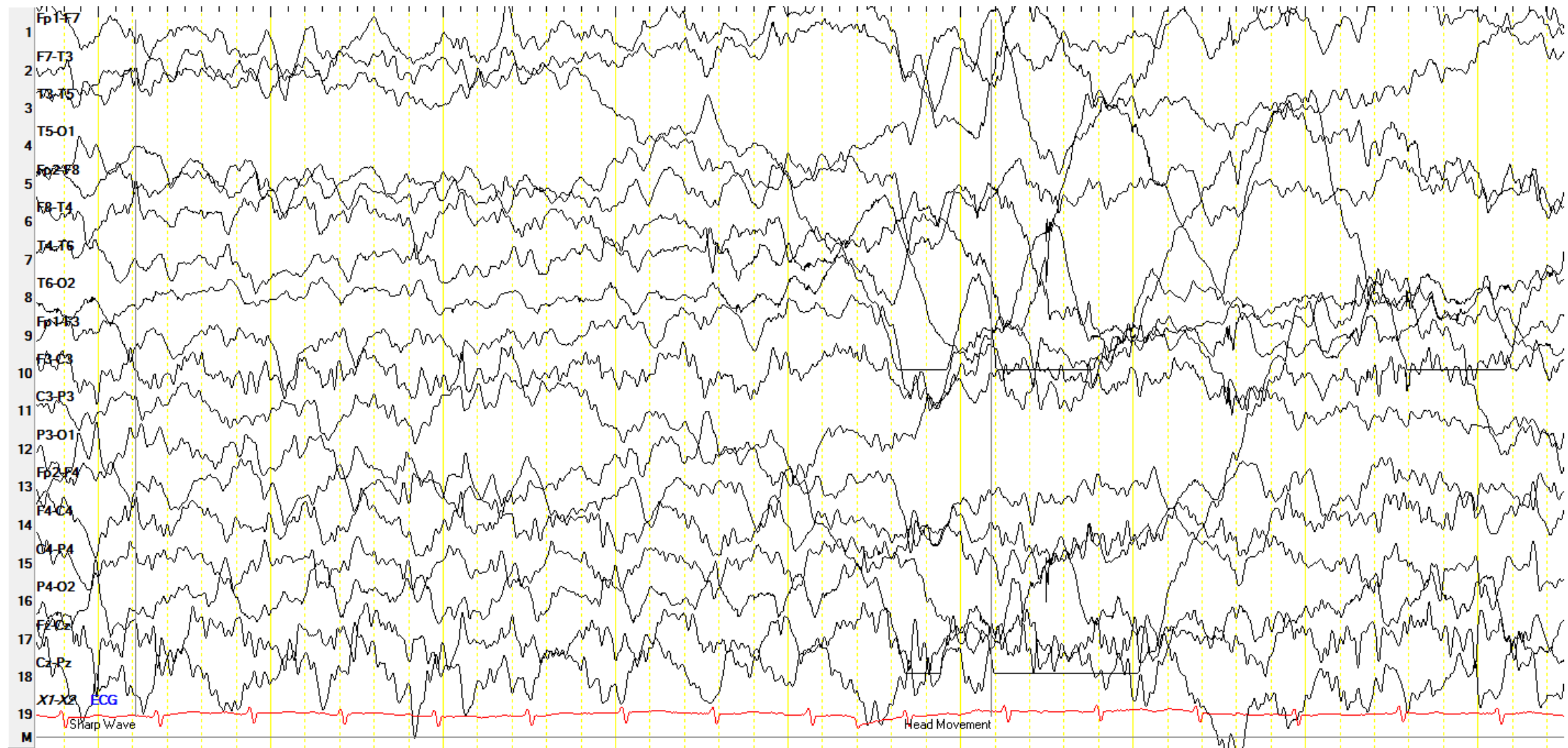


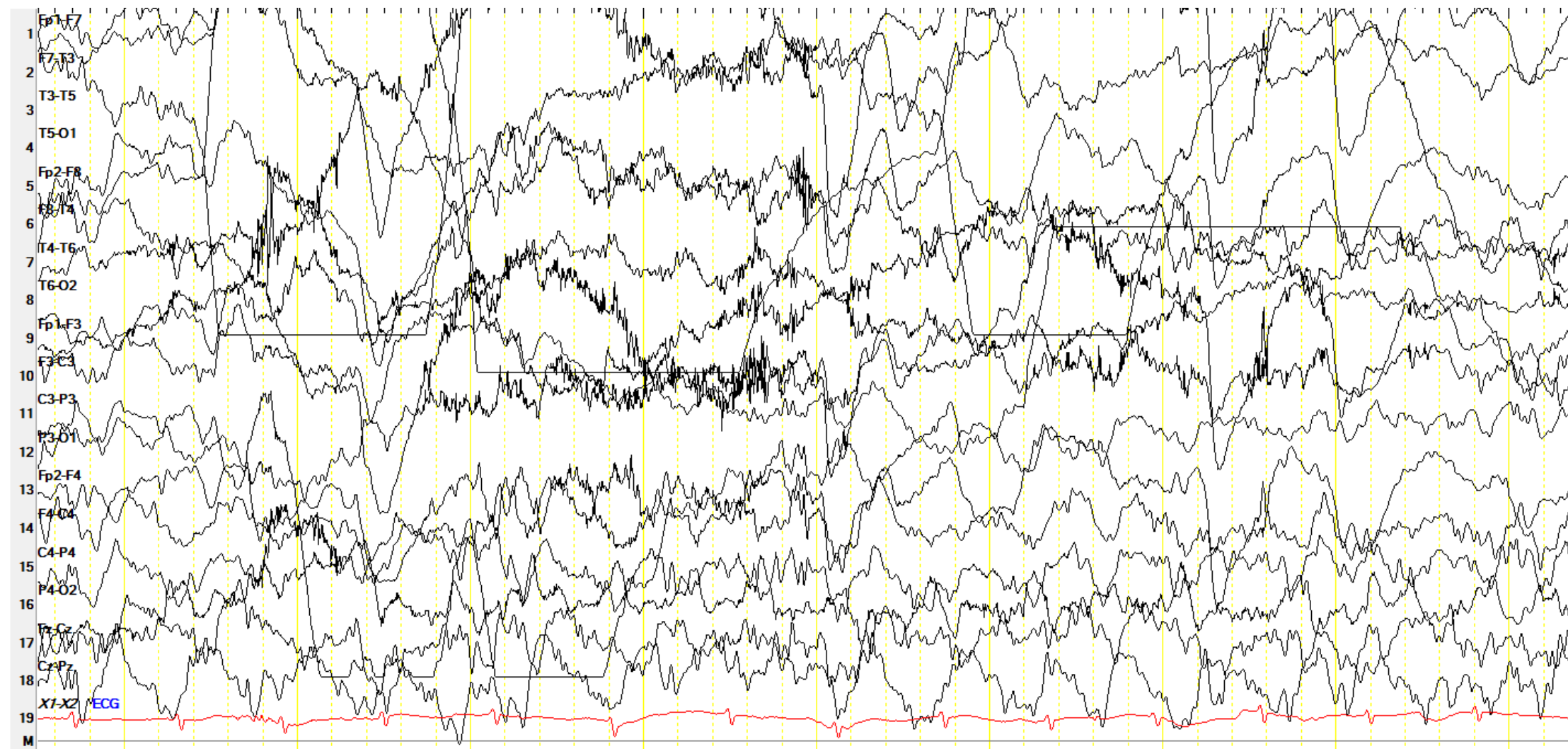


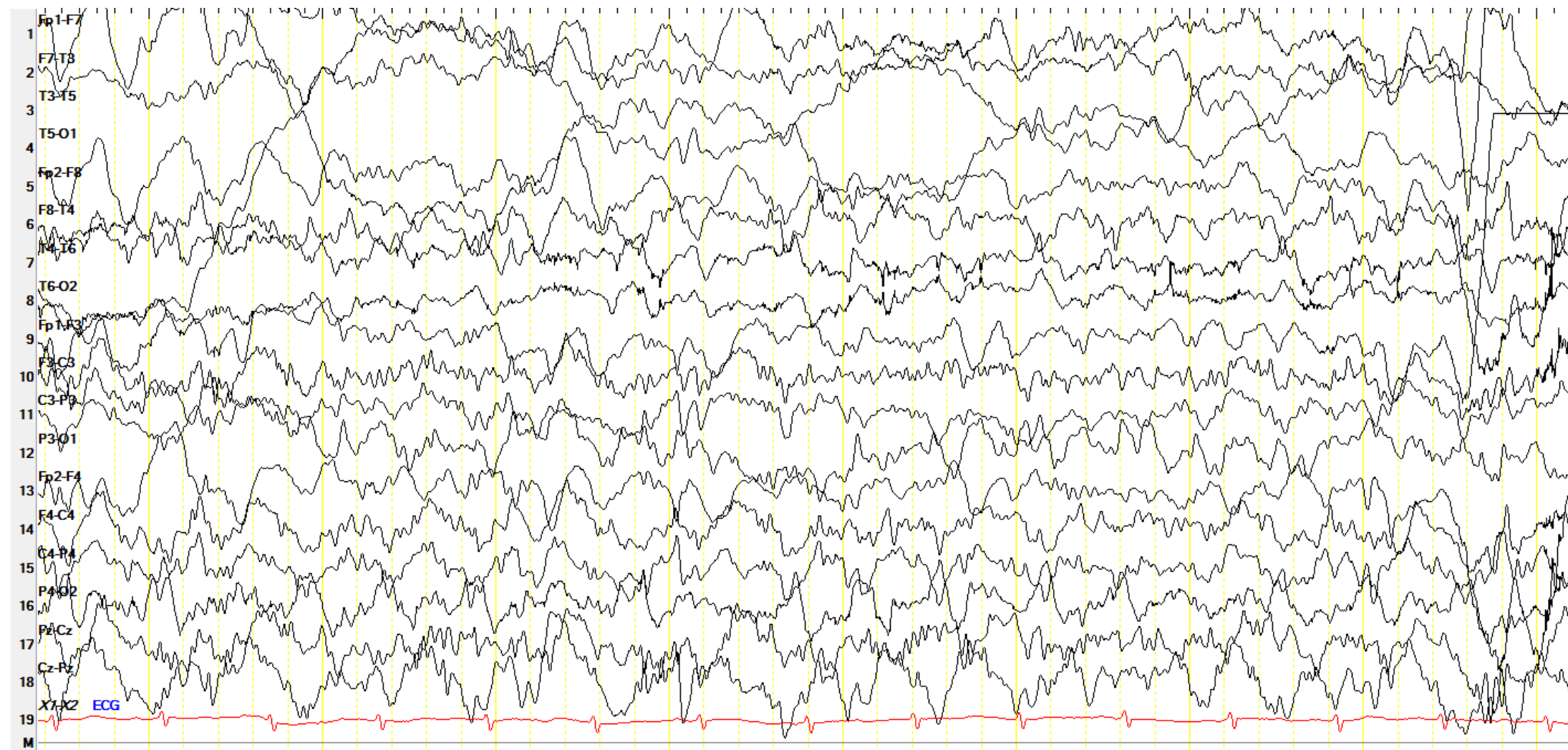


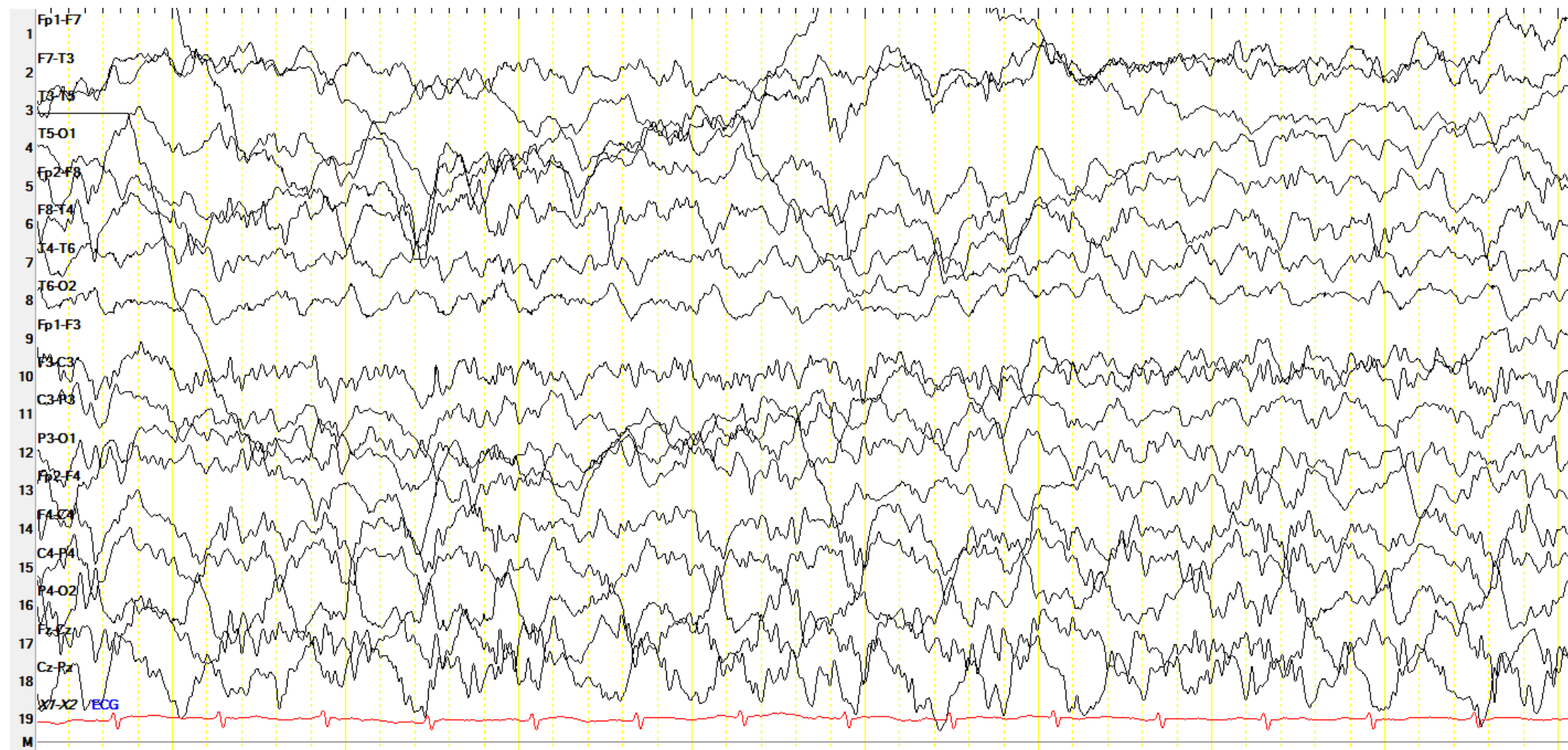
midazolam + levetiracetam

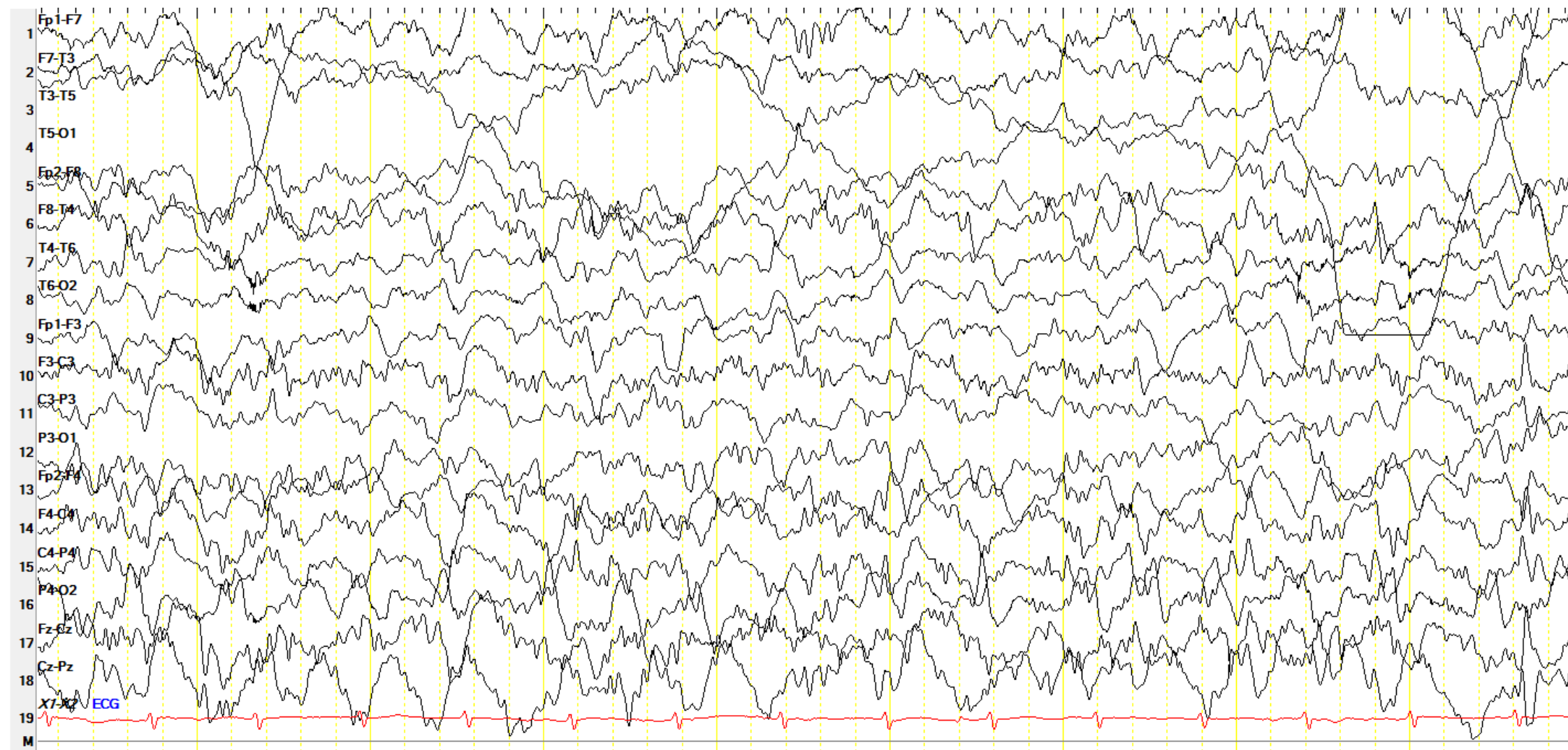


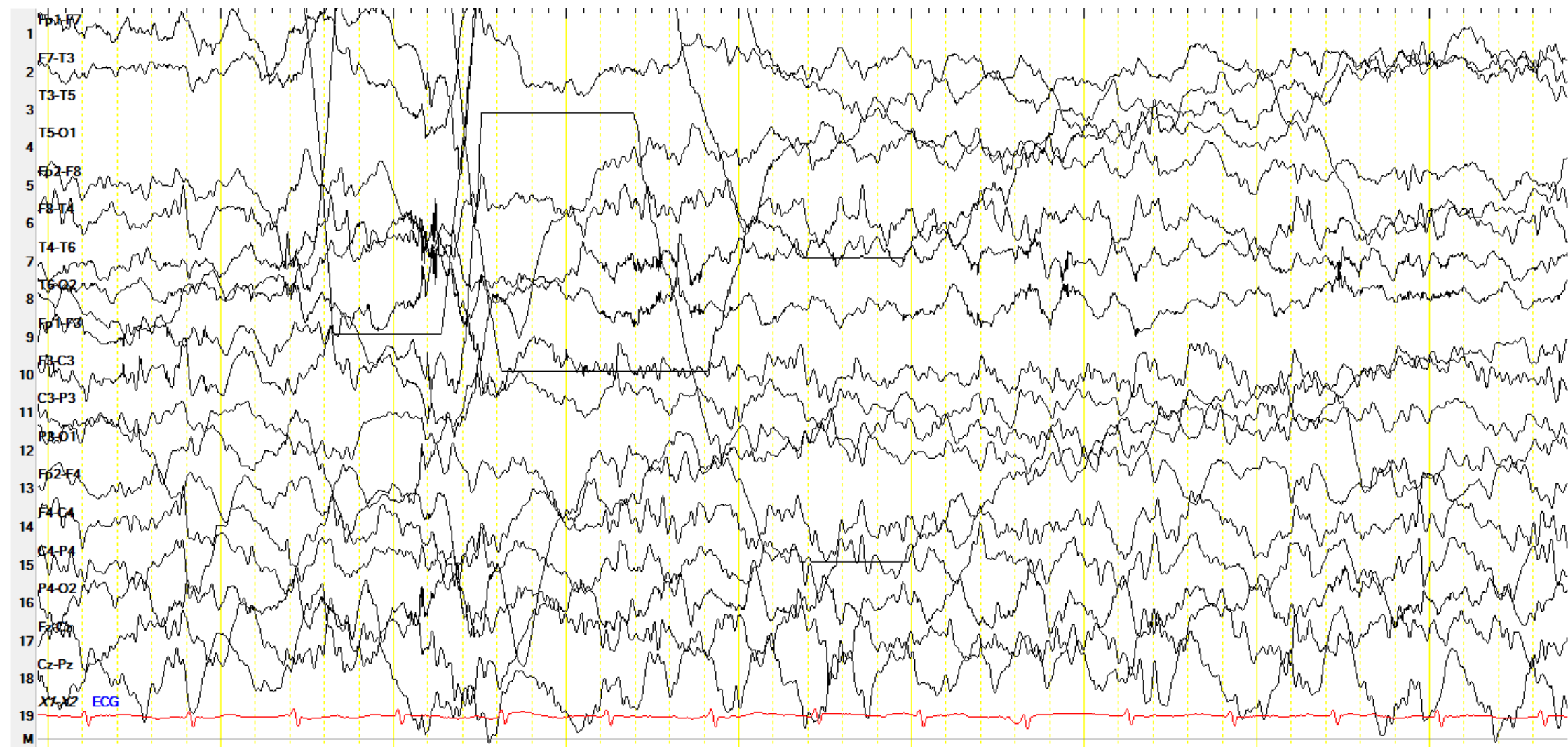


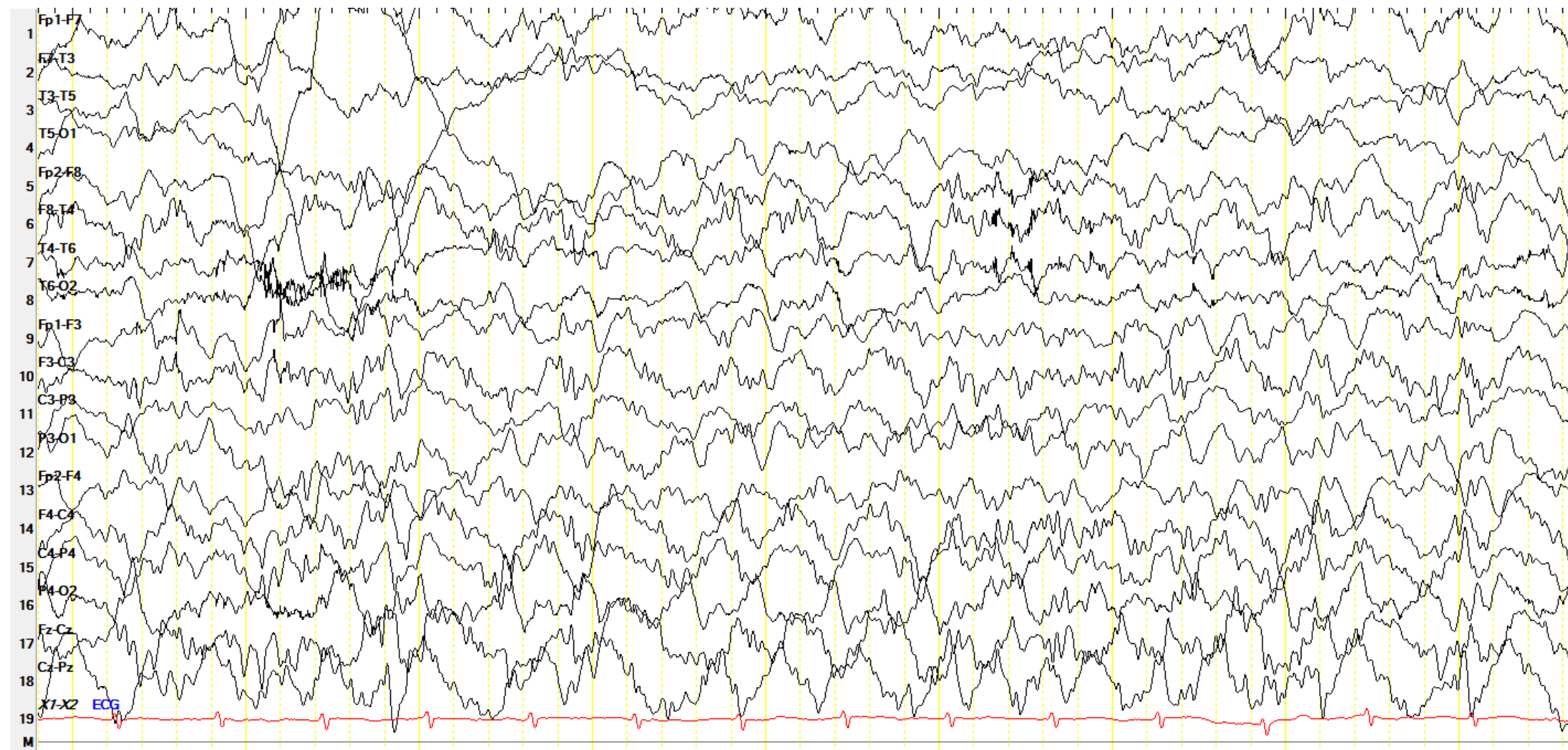


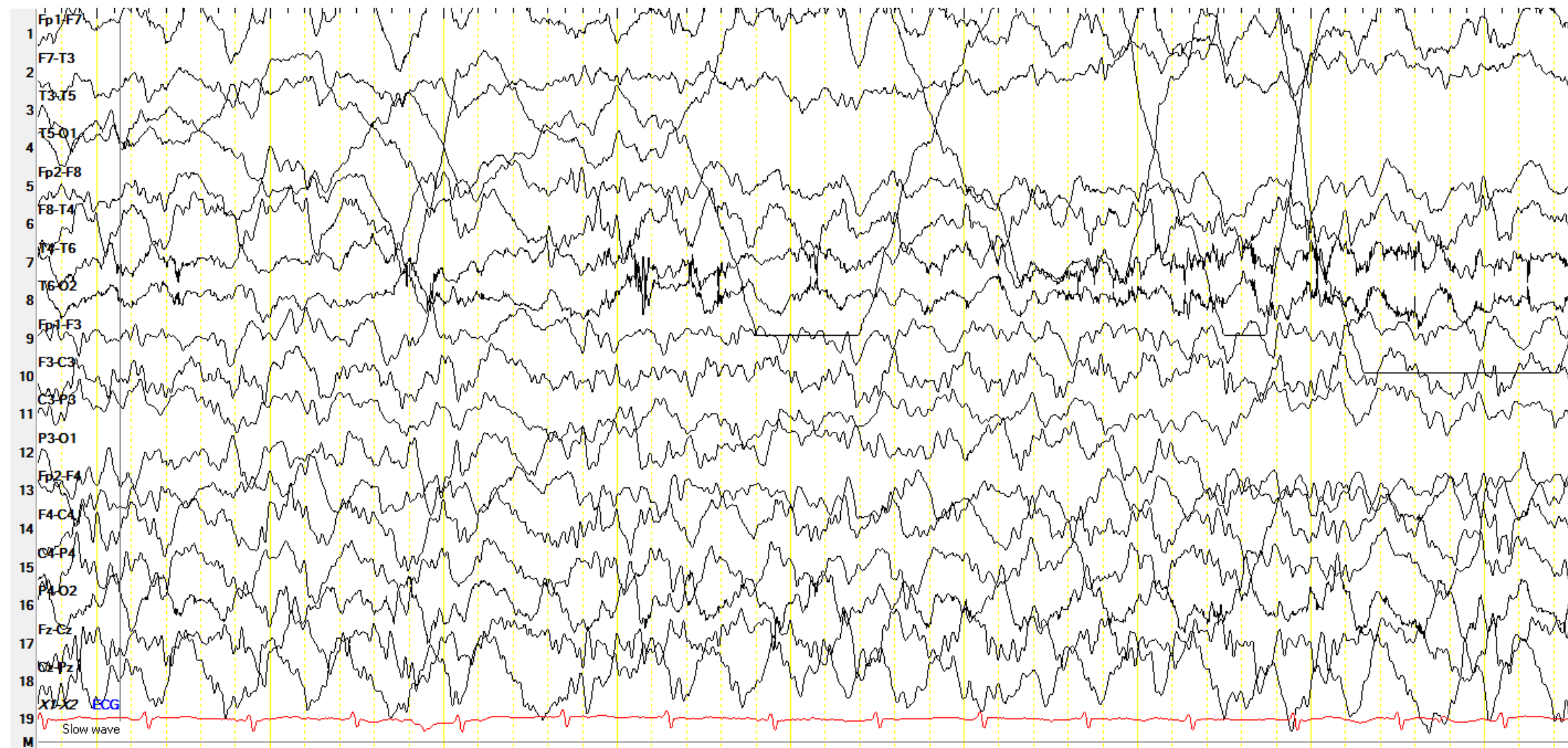


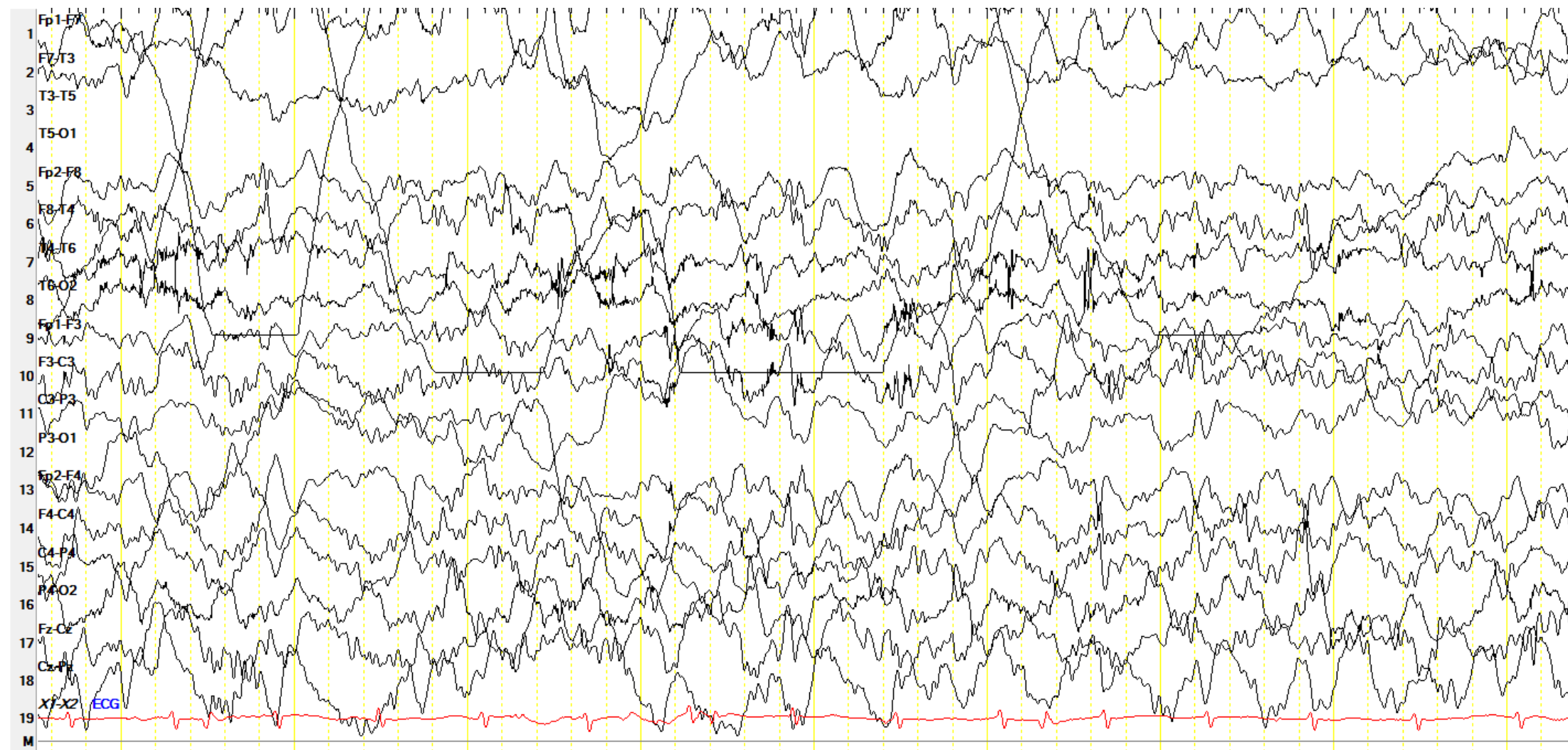












The modified Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus (mSCNC), which is suggested for all patients with qualitative or quantitative disturbance of consciousness and suspicion of NCSE. The diagnosis of NCSE is the result of combining EEG and clinical data. Clinical symptoms/signs raising suspicion of NCSE have to last at least 10 min [14,15].

EEG data:
<p>EEG changes fulfilling the criteria have to be continuously present for ≥ 10 s. Criteria not applicable to physiological graphoelements.</p> <p>A: Patients without known epileptic encephalopathy (at least ONE of the criteria 1–3 should be fulfilled for diagnosis of NCSE)</p> <ol style="list-style-type: none"> EDs > 2.5 Hz (i.e., > 25 EDs in “worst” 10-second epoch) Typical ictal spatiotemporal evolution* of: <ul style="list-style-type: none"> –(2a) EDs OR –(2b) Rhythmic activity** (> 0.5 Hz) Subtle ictal clinical phenomena*** with: <ul style="list-style-type: none"> –(3a) EDs OR –(3b) Rhythmic activity** (> 0.5 Hz) If criteria 1–3 are not fulfilled, but one of the following patterns is present, apply appropriate AED(s) after careful consideration of clinical situation and document response****; <ul style="list-style-type: none"> –(4a) EDs ≤ 2.5 Hz with fluctuation***** OR –(4b) Rhythmic activity** (> 0.5 Hz) with fluctuation***** OR –(4c) Rhythmic activity** (> 0.5 Hz) without fluctuation***** <p>B: Patients with known epileptic encephalopathy</p> <p>In addition to the criteria above (A), these patients have to fulfill one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> –Increase in prominence or frequency when compared to baseline with observable change in clinical state –Improvement of clinical and EEG features with IV AEDs (see A.4.)
Clinical data:
<p>Add clinical information for establishing the diagnosis of NCSE:</p> <ul style="list-style-type: none"> –Transition from premorbid to current ill state within minutes to hours –Patient did not improve significantly in last minutes to hours, apart from waxing and waning –No information from brain imaging sufficiently explaining EEG pattern (e.g., brain stem hemorrhage) –No metabolic/toxicological derangement sufficiently explaining EEG pattern (e.g., acute renal or liver failure) <p>Explaining remarks and specifications:</p> <p>*Incrementing onset (increase in voltage and change in frequency), or evolution in pattern (change in frequency > 1 Hz and change in location), or decrementing termination (voltage and frequency), AND ACNS criterion for “evolving” (ACNS-evolving) “at least 2 unequivocal, sequential changes in frequency, morphology or location defined as follows: Evolution in frequency is defined as at least 2 consecutive changes in the same direction by at least 0.5/s, e.g. from 2 to 2.5 to 3/s, or from 3 to 2 to 1.5/s; Evolution in morphology is defined as at least 2 consecutive changes to a novel morphology; Evolution in location is defined as sequentially spreading into or sequentially out of at least two different standard 10–20 electrode locations. In order to qualify as present, a single frequency or location must persist at least 3 cycles (e.g. 1/s for 3 seconds, or 3/s for 1 second)” [8].</p> <p>**ACNS criterion for rhythmic delta activity (ACNS-RDA) “Rhythmic = repetition of a waveform with relatively uniform morphology and duration, and without an interval between consecutive waveforms. RDA = rhythmic activity < 4 Hz. The duration of one cycle (i.e., the period) of the rhythmic pattern should vary by $< 50\%$ from the duration of the subsequent cycle for the majority ($> 50\%$) of cycle pairs to qualify as rhythmic” [8].</p> <p>***Minor twitching of mouth, periorbital region, or extremities should appear in close temporal relation to EEG pattern (be cautious concerning nonepileptic involuntary movements as mimics, e.g., Parkinsonian tremor, drug-induced myoclonus (e.g., opioids), serotonin syndrome,...).</p> <p>****Reactivity to IV AEDs within 10 min after AED fully applied.</p> <p>Clinical presentation tested: improvement is defined as better performance in one of five domains: (i) “say your surname”, (ii) “repeat 1,2,3”, (iii) “raise your arms” (first tell, if no response demonstrate), (iv) patient opens eyes to i–iii, and (v) patient looks at the examiner in response to i–iii. If no response, repeat procedure after strong tactile stimuli on both sides of the body.</p> <p>EEG tested: improvement is defined as reduction to “occasional”, i.e., 1–9% of epoch.</p> <p>Document response: –No EEG improvement and no clinical improvement</p> <ul style="list-style-type: none"> –Only EEG improvement but no clinical improvement –Only clinical improvement but no EEG improvement –EEG AND clinical improvements <p>For clinical practice: all four constellations qualify for NCSE.</p> <p>For research projects: patient qualifies for NCSE if EEG and/or clinical improvement is documented, provided the clinical context is also in concordance with that.</p> <p>*****ACNS criterion for fluctuation (ACNS-fluctuation) “> 3 changes, not more than one minute apart, in frequency (by at least 0.5/s), > 3 changes in morphology, or > 3 changes in location (by at least 1 standard interelectrode distance), but not qualifying as evolving. This includes patterns fluctuating from 1 to 1.5 to 1 to 1.5/s; spreading in and out of a single electrode repeatedly; or alternating between 2 morphologies repeatedly” [8].</p> <p>EDs: epileptiform discharges (spikes, polyspikes, sharp waves, sharp-and-slow-wave complexes) IV AED: intravenous antiepileptic drug</p>

Differences between Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus (SCNC) and modified SCNC (mSCNC).

	SCNC	mSCNC	Impact of modification
Duration of pattern to qualify for NCSE	10 s	10 s, exception: discontinuous absence SE	Discontinuous absence SE needs further studies
Counting epileptiform discharges (ED)	Not specified	All EDs in "worst" 10-second epoch	Clear instructions
Evolution	Various options	Same options as SCNC, but ACNS criterion for evolving	Clear instructions
Rhythmical delta/theta activity (RDT)	"Rhythmical" delta and theta	ACNS criterion for rhythmical delta activity	Clear instructions, significantly fewer false positives compared to "continuous" activity
Fluctuation of ED or RDT	Not specified	ACNS criterion for fluctuation	Clear instructions
Patterns to apply IV AED	ED \leq 2.5/s or rhythmic delta/theta activity $>$ 0.5/s	ED \leq 2.5/s with fluctuation or rhythmic delta/theta activity $>$ 0.5/s with fluctuation, or rhythmic delta/theta activity $>$ 0.5/s without fluctuation;	LPDs and GPDs without fluctuations or subtle ictal clinical signs are no longer "tested" with AEDs; this avoids overtreatment.
How and when to test clinical improvement from IV AED	Not specified	Within 10 min after AED fully applied, improvement is defined as better performance in one of five domains: (i) "say your surname", (ii) "repeat 1,2,3", (iii) "raise your arms", (iv) opens eyes, (v) looks at examiner.	Clear instructions
How and when to test EEG improvement from IV AED	Not specified	Within 10 min after AED fully applied, improvement is defined as reduction of culprit graphoelements to "occasional", i.e., 1–9% of epoch.	Clear instructions
Improvement from IV AED relevant for diagnosis of NCSE	YES: depending on improvement diagnosis of "NCSE" or "possible NCSE" or no NCSE (if no other criterion fulfilled)	NO: IV AED is applied in criterion 4 (Table 4), but response/nonresponse has no impact on diagnosis.	Patients with treatment-refractory NCSE no longer missed for diagnosis of NCSE, allowing adequate treatment and scientific investigation.

Management of NCSE

- The aggressiveness of anti-seizure medication treatment should be individualized on each patient with NCSE. The following variables should be considered;
 - degree of impairment of consciousness
 - etiology

Epilepsia partialis continua (EPC)

Epilepsia partialis continua (EPC)

- Prevalence 1: 1,000,000
- 5-10 patients per year at Faculty of Medicine, Prince of Songkla University
- Segmental myoclonic seizures
- The most frequent distribution of EPC involved the face and arms (42.7%)

Epilepsia partialis continua (EPC)

- Treatment
 - identify and treat causal or precipitating factors
 - anti-seizure medications
 - first-generation: carbamazepine, valproate, clonazepam
 - second-generation: topiramate, levetiracetam

Conclusions

- Acute repetitive seizures and status epilepticus (SE) require not only urgent symptomatic treatment with antiepileptic drugs but also rapid identification and treatment of its cause.

The end