



*Intensive Care Med* (2024) 50:1–16  
<https://doi.org/10.1007/s00134-023-07263-w>

**REVIEW**

# Status epilepticus in the ICU



Andrea O. Rossetti<sup>1</sup>, Jan Claassen<sup>2</sup> and Nicolas Gaspard<sup>3,4\*</sup> 

## **Эпилептический статус в отделении интенсивной терапии Перевод Осиной Е.Е.**



## Эпилептический статус в отделении интенсивной терапии

Andrea O. Rossetti, Jan Claassen, Nicolas Gaspard

### Резюме

Эпилептический статус (ЭС) является распространенным неотложным состоянием, связанным со значительной заболеваемостью и смертностью. Ведение в соответствии с опубликованными рекомендациями лучше всего подходит для улучшения исходов, при этом наиболее тяжелые случаи часто лечатся в отделении интенсивной терапии (ОИТ). Диагноз конвульсивного (судорожного) ЭС может быть установлен без электроэнцефалографии (ЭЭГ), но ЭЭГ необходима для надежной диагностики неконвульсивного ЭС. Быстрое выявление этиологии ЭС имеет решающее значение, поскольку это может послужить руководством по принятию дополнительных мер в лечении данных пациентов. Причины могут варьироваться от исходной эпилепсии до острых повреждений головного мозга, таких как травма, остановка сердца, инсульт и инфекции. Стартовая терапия включает быстрое введение бензодиазепинов и одного из нижеприведенных неседативных внутривенных противосудорожных препаратов (ПСП): фенитоин, леветирацетам или вальпроат; все чаще используются другие ПСП, такие как лакозамид или бриварацетам. ЭС, не купируемый, несмотря на введение этих препаратов, называется рефрактерным (РЭС), и чаще всего лечится непрерывными инфузиями мидазолама или пропофола. Альтернативные варианты включают дополнительные неседативные ПСП и немедикаментозные подходы. ЭС, который вновь появляется после отмены препаратов или продолжается, несмотря на лечение пропофолом или мидазоламом, обозначается как сверхрефрактерный ЭС (СРЭС). На этом этапе лечение может включать неседативные или седативно-возбуждающие препараты, включая кетамин и барбитураты. Непрерывная видео-ЭЭГ необходима для лечения рефрактерного и сверхрефрактерного ЭС, поскольку они почти никогда не вызывают видимых судорог. По возможности, лечение основной причины судорог имеет решающее значение, особенно для пациентов с аутоиммунным энцефалитом. Краткосрочная летальность колеблется от 10 до 15% после ЭС и в первую очередь связана с увеличением возраста, основной этиологией и сопутствующими заболеваниями. Рефрактерность лечения четко связана с



исходом: смертность возрастает с 10% в случаях ответа на лечение, до 25% при рефрактерном и почти 40% при сверхрефрактерном ЭС.

### **Ключевые слова**

Лечение, Вторая линия, Исход, Летальность, Эпилептический статус.

### **Вступление**

Эпилептический статус (ЭС) представляет собой распространенную неотложную неврологическую ситуацию, связанную с соответствующей заболеваемостью и смертностью. Он может проявиться в любом возрасте и в любом месте: вне стационара, в отделении неотложной помощи, у стационарных пациентов в любой больничной палате и у пациентов, уже проходящих лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) по другим причинам. Если для его лечения необходимо непрерывное введение внутривенных анестетиков, пациентов, как правило, переводят в отделение интенсивной терапии.

### **Главная мысль**

Эпилептический статус - распространенное и серьезное неврологическое заболевание, требующее организованного подхода. В этой статье представлен обновленный обзор современного подхода к лечению эпилептического статуса в условиях неотложной помощи и отделения интенсивной терапии, включая использование противосудорожных препаратов, анестетиков и таргетной терапии для конкретной этиологии.

### **Терминология**

ЭС не имеет единого биологического маркера и является гетерогенным состоянием; он определяется как эпилептический припадок, продолжающийся более определенного времени или повторяющийся в течение того же периода времени до восстановления исходного клинического состояния пациента [1]. Продолжающиеся припадки могут быть следствием механизмов, приводящих к длительным пароксизмальным нейронным разрядам, или сбоя в работе путей, способствующих прекращению припадка. Таблица 1 иллюстрирует определение временных порогов, первый из



которых соответствует обычной продолжительности данного типа припадка, основанной на клинических наблюдениях, после которой спонтанное прекращение судорожной активности маловероятно, в то время как второй подчеркивает риск последующего повреждения нейронов; главным образом, опираясь на доклиническую информацию [1]. ЭС классифицируется с использованием синдромального подхода, включая клиническую симптоматику (таблица 2), этиологию, особенности электроэнцефалографии (ЭЭГ) и возраст [1].

Эпизод, продолжающийся клинически и/или на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), несмотря на введение по меньшей мере двух противосудорожных препаратов (ПСП), обычно включающих бензодиазепин, обозначается как рефрактерный (РЭС) [2] и супер-рефрактерный (СРЭС), если продолжается, несмотря по крайней мере на один курс анестетиков [3]. Впервые возникшие рефрактерные припадки (NORSE - New-onset refractory SE) возникают у ранее здоровых людей без очевидной острой, структурной или токсико-метаболической причины; особая подгруппа – синдром рефрактерной эпилепсии, вызванный лихорадкой, FIRES (febrile-induced refractory epilepsy syndrome), первоначально описанный у детей, но теперь признанный встречающимся в любом возрасте, относится к возникновению припадка на 1-14 день во время лихорадочного заболевания, предшествующего началу ЭС [4].

### **Эпидемиология, этиология и диагностика**

Ежегодная заболеваемость ЭС составляет около 20-40 на 100 000 человек, возможно, немного выше у лиц некавказского происхождения [5, 6]. Заболеваемость выше в молодых и особенно в пожилых возрастных группах, что придает заболеваемости J-образную кривую [7]. На РЭС приходится примерно 1/3, а на СРЭС - 1/20 эпизодов ЭС [8]. До половины пациентов, страдающих ЭС, имеют ранее известный диагноз эпилепсии [6, 8]. В Европе было подсчитано, что эпизод СРЭС, по определению находящийся на лечении в отделении интенсивной терапии, стоит более чем в пять раз дороже, чем РЭС, и в десять раз дороже, чем эпизод, легко поддающийся лечению, и соответствует примерно 4500 евро [9], что отражает ситуацию в Соединенных Штатах [10].



Этиология ЭС очень разнообразна. В промышленно развитых странах это острые или хронические цереброваскулярные заболевания, первичные или метастатические опухоли головного мозга, черепно–мозговые травмы, токсико–метаболические нарушения, дегенеративные состояния и бескислородно–ишемическая энцефалопатия представляют собой основную этиологию большинства случаев [11, 12], в то время как в странах со средним и низким уровнем дохода [13] инфекции детского возраста имеют большее значение. За последнее десятилетие все большее внимание уделяется аутоиммунной (включая аутоантитела, нацеленные на структуры клеточной поверхности, такие как N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы [14]) и паранеопластической этиологии, на которые в совокупности приходится значительное число случаев впервые возникших рефрактерных припадков (NORSE) [15]. В то время как у взрослых генетические (включая митохондриальные) нарушения встречаются редко, они могут иметь гораздо большее значение у новорожденных и грудничков, наряду с врожденными нарушениями обмена веществ.

Диагностика ЭС основывается на распознавании клинической картины, включая сроки, симптоматику и биологический фон пациента, включающий в себя возраст и сопутствующие заболевания. ЭЭГ может быть использована для подтверждения диагноза у пациентов с судорожным ЭС, но для выявления неконвульсивного ЭС она является обязательной. До 15% пациентов отделения интенсивной терапии с нарушением сознания неясной этиологии могут иметь неконвульсивные припадки [16, 17] (таблица 3), и значительная часть пациентов с судорожным ЭС может демонстрировать продолжающуюся иктальную активность на ЭЭГ после прекращения судорог [18].

На ЭЭГ неконвульсивный ЭС должен длиться более 10 мин или присутствовать не менее 20% записи. Важно отметить, что он должен соответствовать Зальцбургским критериям ЭЭГ, требующим либо ритмичных или периодических разрядов частотой более 2,5 Гц, либо наличия дополнительных критериев: пространственно–временной эволюции, «тонких» клинических явлений\* или реакции на противосудорожные препараты [19] (\*Прим.ред. - тонкая структура ЭЭГ – последовательность разнообразных по форме и параметрам импульсов, являющаяся носителем



всей содержащейся в ЭЭГ информации). Заинтересованному читателю рекомендуется ознакомиться с обновленной терминологией Американского общества клинической нейрофизиологии, содержащей обобщающие классификации и ярлыки для поддержки коммуникации между медицинскими работниками [20].

На догоспитальном этапе и в отделениях неотложной помощи следует всегда помнить о возможности психогенных неэпилептических явлений, чтобы предотвратить ятрогенные осложнения, особенно у пациентов с длительными судорогами с принудительным закрыванием глаз, недостаточным насыщением крови кислородом и повышением уровня лактата в крови. В рандомизированных исследованиях судорожного синдрома до 10% пациентов с длительными судорогами имели психогенные явления; 20% были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [21]; у этих пациентов потенциально могут развиваться ятрогенные осложнения. В отделении интенсивной терапии, напротив, было показано, несмотря на то что более 90% судорог/ЭС являются неконвульсивными (то есть, их можно обнаружить только с помощью ЭЭГ), у  $\frac{3}{4}$  пациентов, демонстрирующих аномальные движения, на самом деле судорог нет [22], что подчеркивает актуальность видеозаписей ЭЭГ.

В то время как непрерывная ЭЭГ (нЭЭГ) настоятельно рекомендуется пациентам, получающим анестетики для лечения ЭС (см. ниже), минимальная продолжительность ЭЭГ у пациентов с подозрением на судороги, но еще не диагностированными припадками, несколько спорна. Несмотря на то, что для выявления 95% судорог и ЭС у пациентов отделения интенсивной терапии требуется регистрация продолжительностью до 48 ч [23], нЭЭГ, по-видимому, не оказывает заметного влияния на клинический исход по сравнению с повторной рутинной ЭЭГ. Недавнее исследование показало, что, несмотря на значительно более высокую чувствительность с точки зрения выявления иктальных событий, ритмичных или периодических паттернов ЭЭГ и более частых изменений в лечении, непрерывная ЭЭГ не была связана с улучшением выживаемости через 6 месяцев по сравнению с повторной рутинной ЭЭГ [16]. Вероятно, это, по крайней мере частично, объясняется ролью биологического фона, лежащего в основе (включая этиологию), который представляет собой основную прогностическую



детерминанту; сопутствующая эпилептиформная активность, даже при лечении, не всегда является модифицируемым прогностическим фактором [24]. В зависимости от доступности местных ресурсов разумно применять оценку 2HELPS2B (частота >2 Гц; эпилептиформные разряды; латерализованные или двусторонние независимые периодические разряды или латерализованная ритмическая дельта-активность; “плюс” признаки\*; любые припадки в анамнезе; кратковременные, потенциально иктальные ритмические разряды) для стратификации риска последующего возникновения припадков (\*Прим.ред. - Термин «генерализованная эпилепсия с фебрильными припадками плюс» (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus — GEFS plus, GEFS+) впервые был использован Sheffer и Berkovich (1997) для описания «генетического расстройства с гетерогенными клиническими фенотипами». Описание было сделано на основании наблюдения одной большой англо-австралийской семьи, в которой, как оказалось, фебрильные судороги, часто необычно длительные или тяжелые, и афебрильные генерализованные припадки различных типов наследовались по доминантному механизму. Простые фебрильные припадки были наиболее частым проявлением. Однако они часто проявлялись у детей старше обычного нижнего возрастного предела (шесть лет), и для обозначения фебрильных припадков, продолжающихся в возрасте после шести лет, был предложен термин «фебрильные припадки плюс»). [25]; при этом учитывается предыдущий случай возникновения клинических припадков, а также наличие и частота ритмичных или периодических разрядов, а также кратковременных потенциально иктальных ритмичных разрядов на начальной ЭЭГ. Оптимальная продолжительность ЭЭГ может быть оценена с помощью алгоритма TERSE (зависящая от времени электроклиническая стратификация риска для ЭС) [26], охватывающего тип нарушения сознания, возникновение предыдущих припадков и эпилептиформных аномалий ЭЭГ и/или ритмические или периодические паттерны.





**Таблица 1. Временные определения эпилептического статуса (ЭС) (адаптировано из [1])**

<i>Семиологический тип ЭС</i>	<i>T1</i> (при превышении которого маловероятно самопроизвольное прекращение припадка) Указывает на необходимость начала лечения	<i>T2</i> (при превышении которого может произойти повреждение нейронов) Может указывать на агрессивность терапии
Генерализованный тонико–клонический	5 минут	30 минут
Очаговый с нарушением сознания	10 минут	Более 1 ч
Абсанс	более 15 мин	вероятно, никогда

**Таблица 2. Подтипы эпилептического статуса (ЭС), наиболее часто встречающиеся в отделении интенсивной терапии (адаптировано из [1])**

**1. С выраженными двигательными явлениями**

Судорожный синдром (ЭС)

Миоклонические припадки

Сопровождающиеся комой (например, после остановки сердца)

Фокальные моторные припадки

Повторные фокальные моторные припадки

Неблагоприятный эпилептический статус\*

Иктальный парез (редко)

Тонический ЭС (например, у пациентов с нарушениями развития)

**2. Без выраженных двигательных явлений**

Неконвульсивный ЭС с комой (также называемый “тонким состоянием” (по структуре ЭЭГ))

Неконвульсивный ЭС без комы

Фокальный

С нарушением сознания

(\*Прим.ред. - Тип фокально-моторного эпилептического статуса, характеризующийся непрерывным вращением шеи или тела и сопряженным отклонением взгляда в направлении, противоположном эпилептическому очагу. Сюда входят некоторые формы тонического эпилептического статуса.)





**Таблица 3. Частота приступов и эпилептического статуса у пациентов отделения интенсивной терапии, стратифицированных по основным состояниям (адаптировано из [17])**

	Припадки или ЭС	Из них ЭС
Стойкая потеря сознания после генерализованных судорожных припадков.	50%	30%
Без неврологических заболеваний	10%	30%
Ишемический инсульт	<5%	50%
Субарахноидальное кровоизлияние	5%	60%
Внутричерепное кровоизлияние	25%	40%
Гипоксически–ишемическая энцефалопатия	30%	95%
Инфекционный энцефалит	40%	50%
Аутоиммунный энцефалит	75%	75%
Черепно-мозговая травма	20%	60%

## **Лечение**

### **Стартовая терапия**

Терапевтический подход к пациентам с ЭС должен быть мультимодальным (диагностические процедуры проводятся параллельно с приемом препаратов) и мультидисциплинарным, с привлечением лиц, осуществляющих уход на догоспитальном этапе и в отделениях неотложной помощи, а также неврологов, нейропедиатров, нейрохирургов, клинических нейрофизиологов и нейрореаниматологов. Конвульсивные эпизоды, как правило, распознаются гораздо быстрее, чем неконвульсивные [27]; более высокие шансы на контроль над судорожными эпизодами, возможно, частично связаны с более ранним началом лечения [28]. Также сюда входит быстрый и свободный доступ к использованию ЭЭГ для выявления неконвульсивного ЭС, у пациентов с непонятными изменениями сознания, теоретически, может повысить эффективность лечения. Как и при любой неотложной медицинской помощи, первостепенное значение имеет быстрая стабилизация функции дыхательных путей и сердечно-сосудистой системы. Комплексное лабораторное обследование, сопровождаемое в большинстве случаев



визуализацией головного мозга, должно быть проведено быстро, чтобы выявить вероятную основную этиологию. Как правило, лечение, направленное на устранение основной причины, если оно идентифицировано, будет иметь наибольшие шансы на успех.

Фармакологическое лечение ЭС традиционно подразделяется на три последовательных этапа, включающих в основном внутривенное введение препаратов (рис. 1). Соблюдение опубликованных рекомендаций [29-31], главным образом основанных на данных о генерализованном судорожном ЭС, направлено на минимизацию риска неправильно управляемого ЭС и может предотвратить эволюцию в РЭС [32].

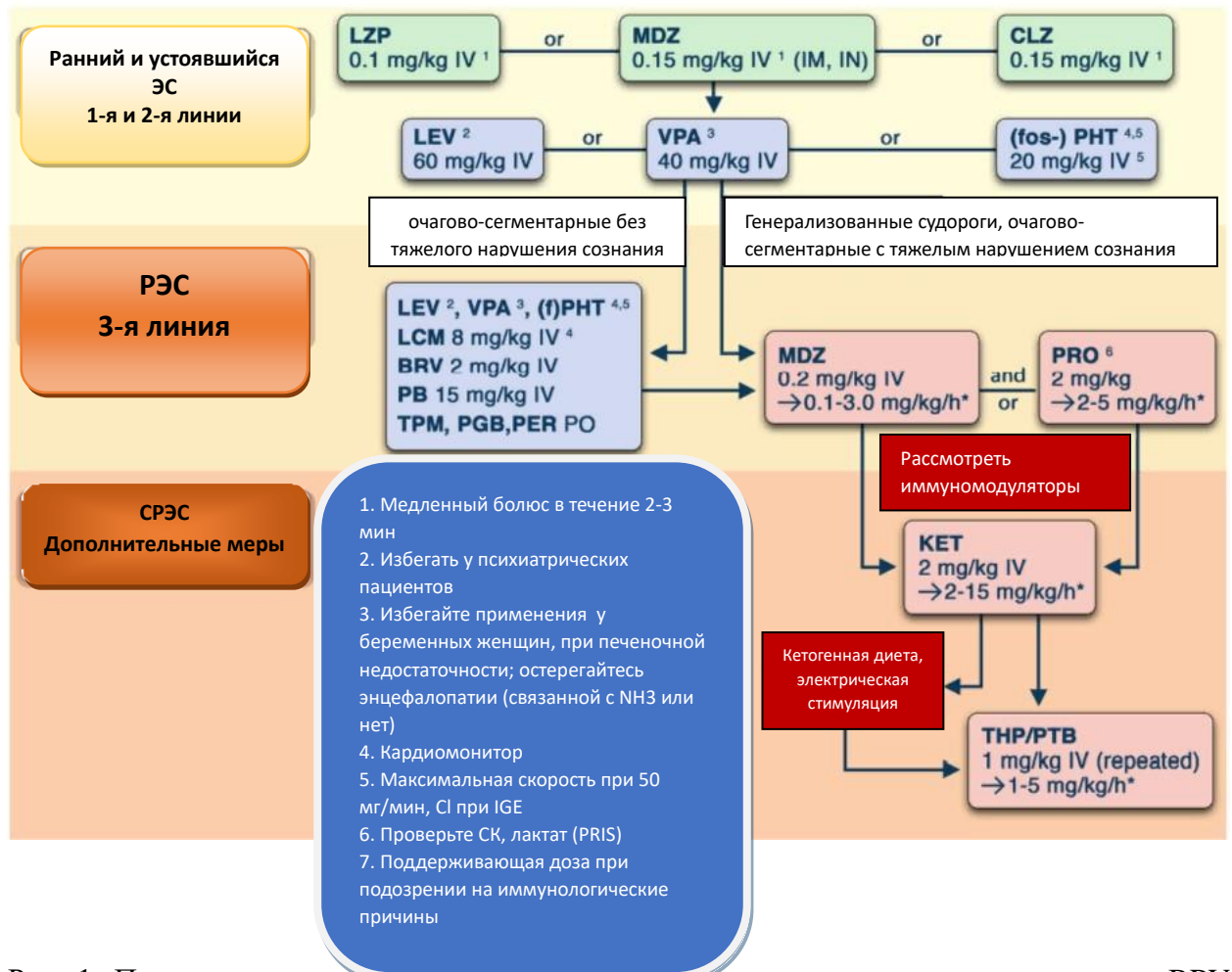


Рис. 1. Предлагаемая схема фармакологического лечения эпилептического статуса. BRV бриварацетам, CI противопоказан, СК креатинфосфокиназа, CLZ клоназепам, KET кетамин, IGE идиопатическая генерализованная эпилепсия, LFP лоразепам, MDZ мидазолам, LAC лактат, LCM лакозамид, LEV леветирацетам, PER перампанел, PGB прегабалин, (f) PHT фенитоин, PRIS синдром инфузии пропофола, PRO пропофол, PTB пентобарбитал, SE эпилептический статус; THP тиопентал, TPM топирамат, VPA вальпроат, IV – внутривенно.



### **Шаг первый: ранний эпилептический статус**

Основываясь на нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [28, 33, 34], бензодиазепины являются препаратами выбора: мидазолам (который также можно вводить внутримышечно), лоразепам или клоназепам — все это рациональный выбор при правильной дозировке [35]. Хотя иногда используется диазепам (внутривенно, ректально или интраназально) [36], мы не рекомендуем его, если доступны предыдущие альтернативы. Он быстро начинает действовать благодаря быстрому проникновению в центральную нервную систему (ЦНС), но затем подвергается быстрому перераспределению из ЦНС в периферическую жировую ткань и, таким образом, связан с риском раннего рецидива ЭС. Важно отметить, что риск угнетения дыхания выше при продолжающейся судорожной активности без лечения по сравнению с пациентами, получающими бензодиазепины [34, 37]. Добавление второго препарата к бензодиазепину на догоспитальном этапе не улучшило контроль приступов или исходы [38].

### **Шаг второй: установленный эпилептический статус**

Сюда входят неседативные ПСП, часто назначаемые вместе с бензодиазепинами; недавнее исследование продемонстрировало равнозначность фенитоина, вальпроата и леветирацетама [39]. Следует отметить, что вальпроат и фенитоин обладают сложными фармакокинетическими взаимодействиями, и их обычная комбинация не рекомендуется. Альтернативные варианты включают лакозамид [40] или бриварацетам [41], хотя они были изучены менее хорошо (таблица 4).

### **Шаг третий: рефрактерный эпилептический статус**

До 30% всех эпизодов ЭС сохраняются или повторяются, несмотря на лечение первой и второй линии, состояние, известное как рефрактерный ЭС (РЭС); рефрактерность более вероятна у пациентов с острым симптоматическим ЭС, чем с неопределенной этиологией или хронической эпилепсией, у пациентов в коматозном состоянии и при раннем выявлении лечение ЭС отличается от рекомендаций [8, 32]. Рекомендации по лечению рефрактерного генерализованного судорожного ЭС рекомендуют



госпитализацию в отделение интенсивной терапии для лечения анестетиками [29, 42].

Аналогичная стратегия, вероятно, адекватна для пациентов с неконвульсивным ЭС в состоянии комы, включая постконвульсивный “тонкий” ЭС, поскольку эти пациенты, как правило, уже находятся под воздействием седативных препаратов и интубированы. И наоборот, пациенты с очаговым ЭС без выраженного нарушения сознания могут безопасно получать терапию вне ОИТ с помощью неседативных внутривенных ПСП, а не анестетиков [43]. Другие дополнительные варианты при очаговом ЭС (и СРЭС) включают энтерально вводимые ПСП, такие как прегабалин, топирамат или перампанел (таблица 4). Достижение надежных равновесных концентраций за короткое время лечения этими препаратами требует высоких нагрузочных доз и может быть сложным, если нарушена энтеральная абсорбция (например, кишечная непроходимость или циркулирующий шок).

Продолжаются споры относительно соотношения риска и пользы от использования анестетиков для лечения ЭС. Несколько наблюдательных исследований выявили связь между ними и повышенным риском осложнений и смертности [44-46]. В то время как они пытались отрегулировать некоторые из многих возможных факторов, таких как возраст, семиология ЭС и этиология, не всегда учитывались другие факторы: принимая во внимание рефрактерность ЭС, связь между анестетиками и смертностью перестала быть важной [47, 48].

Фактически, предыдущие результаты противоречат ретроспективным наблюдениям о том, что высокие дозы анестетиков [например, мидазолама до 3 мг/кг/ч [49, 50]] и раннее введение в кому [51, 52] связаны с лучшим контролем ЭС и более низкой смертностью, хотя в этих исследованиях формально не проводилось сравнение анестетиков с ПСП как средством лечения второй линии. В целом, эти исследования показывают, что баланс риска и пользы от лечения анестетиками благоприятен при рефрактерных конвульсивных и “тонких” постконвульсивных состояниях (рис. 1).

Выбор лекарственного средства, дозировка, сроки и продолжительность лечения так же важны, как и решение прибегнуть к индукции комы. В таблице 5 приведены сведения об использовании анестетиков при ЭС. Недавнее многоцентровое ретроспективное исследование показало, что



мидазолам и пропофол обладают сопоставимой эффективностью и безопасностью [53]; оба препарата кажутся такими же эффективными, как барбитураты, при этом связаны с меньшим количеством осложнений и более коротким пребыванием в отделении интенсивной терапии или продолжительностью искусственной вентиляции легких [54, 55]. Требуемые дозы могут быть относительно высокими (рис. 1 и таблица 5) и должны быть скорректированы для достижения контроля приступов на ЭЭГ, а не для достижения заранее определенных целевых доз. Поскольку нет доказательств превосходства одного из препаратов над другим, можно использовать как пропофол, так и мидазолам. Пропофол имеет более короткий период полувыведения, что является теоретическим преимуществом, поскольку пациентам с ЭС следует избегать быстрой отмены препарата, но существует риск развития синдрома инфузии пропофола при длительных инфузиях  $>5$  мг/кг/ч в течение  $>24$  ч; следовательно, предпочтителен мидазолам или комбинация более низких доз пропофола с мидазоламом.

Целью лечения при РЭС является избавление от приступов. Первоначально это достигается последовательным введением болюсов анестетиков до прекращения приступов, а также началом поддерживающей инфузии. Для поддержания контроля над приступами часто необходимы дополнительные перерывы и увеличение скорости инфузии. Поскольку почти у половины пациентов, получающих терапию по поводу РЭС, во время лечения будут наблюдаться в основном неконвульсивные припадки (“прорывные припадки”; рис. 2), во время или после отмены анестетика (“абстинентные припадки”) [49, 54], лечения, направленного только на подавление клинических припадков недостаточно, необходим видеомониторинг ЭЭГ, чтобы также контролировать неконвульсивные припадки [29, 42, 56]. Несмотря на скудность подтверждающих данных, многие эксперты готовы допускать несколько приступов в день, чтобы снизить риск осложнений, связанных с глубокой седацией. Некоторые данные свидетельствуют о том, что систематическое подавление всплесков ЭЭГ (рис. 2) или полное подавление не является необходимым. Более глубокие уровни седативного действия трудно поддерживать с помощью мидазолама и они не связаны с лучшим контролем ЭС [54, 57]. Была показана связь более глубокой седации с осложнениями и худшими исходами [54, 58, 59], хотя трудно провести



различия между прямыми токсическими эффектами и внутренней тяжестью основного фона. Таким образом, цель “подавления приступов” представляет собой «разумную» цель на ЭЭГ, учитывая, что некоторым пациентам потребуются такие высокие дозы анестетика, чтобы фон ЭЭГ мог быть подавлен.

Отсутствуют данные относительно времени, в течение которого следует поддерживать прием анестетиков после купирования приступов. Рекомендации, основанные на мнении экспертов, предполагают седативный эффект в течение 24-48 ч, но неофициальные данные свидетельствуют о том, что более короткая терапия при более высоких скоростях инфузии может быть столь же эффективной и безопасной [50]. Непрерывная ЭЭГ может помочь предсказать рецидив приступа после отмены анестетиков и адаптировать продолжительность комы для каждого пациента. Высокоамплитудные [60] или высокие эпилептиформные всплески [61] связаны с более высоким риском рецидива припадка и могут мотивировать к применению анестетиков до достижения более доброкачественной морфологии (рис. 2). Количественные показатели ЭЭГ, основанные на анализе теории графов, также могут предсказать рецидив ЭС, но в настоящее время они недоступны у постели больного [62]. Нет доступных доказательств или рекомендаций экспертов о том, как отменять анестетики. Представляется разумным постепенно снижать скорость инфузии в течение нескольких часов, чтобы свести к минимуму риск возникновения синдрома отмены и рецидива ЭС, хотя период полувыведения мидазолама и барбитуратов мог бы обеспечить более быстрое снижение дозы. В любом случае, крайне важно внимательно следить за ЭЭГ во время процесса отмены препарата и, по крайней мере, в течение 24 часов после этого, чтобы следить за развитием абстинентных припадков и их повторением. Если это происходит, следует возобновить введение анестетика с той скоростью, с которой был достигнут контроль над приступами, или можно попробовать другой анестетик для достижения контроля над приступами. Клиницисты также должны знать, что в процессе отмены анестетиков могут возникать неэпилептические ритмические или периодические паттерны, иногда называемые генерализованными периодическими разрядами, связанными с отменой анестезии (GRAW). Рис. 2) [63, 64]. Эти паттерны обычно отличаются от





иктальных признаков, наблюдаемых до введения анестетиков, и их не следует путать с рецидивом ЭС: они самопроизвольно исчезают через несколько часов и не нуждаются в лечении анестетиками.

В целом, непрерывная ЭЭГ полезна на всех этапах лечения РЭС, позволяя диагностировать продолжающийся неконвульсивный ЭС после прекращения судорог, выявлять прорывные припадки и направлять процесс отмены анестетиков. Таким образом, неудивительно, что ЭЭГ-управляемая терапия была связана с более короткой продолжительностью применения анестетика [53]. Осложнения, возникающие во время лечения РЭС, в основном вызваны длительным пребыванием в бессознательном состоянии и обездвиженностью (рис. 3). Полноценное обсуждение выходит за рамки данного обзора, и читатели могут обратиться к существующей литературе [65]. Побочные эффекты также могут быть вызваны специфическими соединениями, опять же, барбитураты имеют менее благоприятный профиль безопасности, чем мидазолам или пропофол, особенно с точки зрения риска инфицирования и артериальной гипотензии, требующей применения вазопрессоров. Редко длительное лечение высокими дозами пропофола ассоциируется с развитием синдром инфузии пропофола [55]. Аналогичным образом, длительное воздействие высоких доз пентобарбитала создает риск системной токсичности его растворителя пропиленгликоля [65]. Следует отметить, что это также может возникнуть при введении за короткий промежуток времени высоких доз других средств, связанных с пропиленгликолем, включая лоразепам, фенобарбитал или этomidат. Тахифилаксия обычно наблюдается при инфузиях мидазолама, что требует увеличения дозы с течением времени и, возможно, начала дополнительного введения ПСП. Применение любых анестетиков часто сопровождается артериальной гипотензией и нарушением дыхания, а барбитураты могут вызывать иммуносупрессию.



**Таблица 4. Краткое описание противосудорожных препаратов,  
используемых при лечении эпилептического статуса**



	Левитирацетам	Вальпроат	Фенитоин	Лакозамид	Бриварацетам	Прегабалин	Топирамат	Перампанел
Путь введения	ВВ, ПО	ВВ, ПО	ВВ, ПО	ВВ, ПО	ВВ, ПО	ПО	ПО	ПО
Механизм действия	SV2A	GABAAR Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> каналы ингибирование NiD	Na <sup>+</sup> каналы	Na <sup>+</sup> каналы	SV2A	Ca <sup>2+</sup> каналы	Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> каналы GABAAR AMPAR ингибирование CA	AMPA
Связывание с белком	Низкое	>90% Конкурирует с фенитоином и фенобарбиталом	>90%	Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	>85%
Элиминация	1/3 Почечный метаболизм (в неизменном виде) 1/3 внепеченочный гидролиз	Печеночный метаболизм	Печеночный метаболизм	Печеночный метаболизм 40% почечный метаболизм (в неизменном виде)	Печеночный метаболизм	Почечный метаболизм (в неизменном виде)	1/3 печеночного метаболизма 2/3 почечного (в неизменном виде)	Печеночный метаболизм
Взаимодействия	Незначительные	Ингибитор CYP2C9 и глюкуронилтрансферазы Субстрат CYP2C9 и CYP2C19	Индуктор CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4 Субстрат CYP2C9 и CYP2C19	Незначительные	Незначительные	Нет	Индуктор CYP3A4 (при дозах >200 мг/сут) ингибитор CYP2C19 Субстрат CYP3A4	Индуктор CYP3A4 и CYP2B6 Субстрат CYP3A4
Полураспад	6 ч	16 ч	20–60 ч	12 ч	10 ч	6–8 ч	20 ч	70 ч
Побочные эффекты (в острой стадии)	Поведенческие и психиатрические проблемы Седация (массовая передозировка)	Гипераммониемия (особенно при применении вальпроата и фенобарбитала), негипераммониемия, тромбопения, панкреатит, тератогенез	Синдром пурпурной перчатки (из-за экстравазации пропиленгликоля) Сердечная аритмия, головокружение,	Головокружение, диплопия, Седация (передозировка)	Седация (передозировка)	Миоклонус, головокружение, диплопия (передозировка)	Седация, метаболический алкалоз, глаукома, гипераммониемия (особенно при применении вальпроата и	Седация (передозировка)



			диплопия седация (передозировка)				фенобарбитала)	
Нагрузочная доза	60 мг/кг (максимум 4500 мг)	40 мг/кг (максимум 3000 мг)	20 мг/кг Максимум 50 мг/мин (медленнее у пациентов с кардиопатией)	8 мг/кг (максимум 600 мг)	4 мг/кг (максимум 300 мг)	150-600 мг*	100-800 мг*	8-24 мг*
Максимальная поддерживающа я доза	До 3×1500 мг	3×1000 мг и скорректировать до уровня в плазме крови	3×100 мг и скорректировать до уровня в плазме крови	До 3×200 мг,	до 3×100 мг,	до 2×300 мг,	до 2×400 мг,	до 1×12 мг

AMPA - Рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоазол-4-пропионата, CA - карбоангидраза, Ca<sup>2+</sup> - кальций, CYP2B6 - цитохром P450 семейства 2, член подсемейства B 6, CYP2C9 - цитохром P450 семейства 2, член подсемейства C 9, CYP2C19 - цитохром P450 семейства 2, член подсемейства C 19, CYP3A4 - цитохром P450 семейства 3 член подсемейства A 4, GABAAR - рецепторы гамма-аминомасляной кислоты A, HiD - гистондеацетилаза, BB - внутривенное введение, NMDAR - N-метил-d-аспаратные рецепторы, Na<sup>+</sup> - натрий, ПО - перорально, R - рецепторы, SV2A - синаптический пузырек 2A

\*\*Более низкие нагрузочные дозы предпочтительны у бодрствующих пациентов с очаговым СЭ для смягчения побочных эффектов, особенно седативных, в то время как более высокие нагрузочные дозы используются у коматозных пациентов с рефрактерным и свёрхрефрактерным эпилептическим статусом

**Таблица 5 Препараты для непрерывной внутривенной и ингаляционной анестезии при рефрактерном и свёрхрефрактерном эпилептическом статусе (адаптировано из [111])**

	Мидазолам	Пропофол	Пентобарбитал	Тиопентал	Фенобарбитал	Кетамин	Десфлуран Изофлуран
Путь введения	НВВ	НВВ	НВВ	НВВ	ВВ или НВВ	НВВ	Непрерывно ингаляционно
Механизм действия	GABAAR	GABAAR NMDAR Na <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> каналы	GABAAR NMDAR, AMPAR NAcChR	GABAAR NMDAR, AMPAR NAcChR	GABAAR NMDAR, AMPAR NAcChR	NMDAR DA, NA, 5HTAR опиоидные R(μ, δ, κ) MAcChR субстанция P - R	GABAAR NMDAR глициновые-R K <sup>+</sup> каналы
Vd (л/кг)	3	60	64	160	0.55	4	0.7/4
Распределение липиды/плазма	3.1	3.8	2.1	2.9	1.4	2.9	2.1



Связывание с белками	95–97%	95–99%	35–50%	50–80%	20–50%	45%	N/A
Метаболизм	>99% (окисление и глюкуронизация)	>95% (окисление и глюкуронизация)	>99% (окисление и глюкуронизация)	>99%	50–75%	>99%	Минимальный
Взаимодействия	Субстрат CYP3A4	Субстрат CYP2D6 Субстрат CYP2C9	Индуктор CYP3A4 Индуктор CYP2D6 Субстрат CYP2C19	Индуктор CYP3A4 Субстрат CYP2C19	Индуктор CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4 Субстрат CYP2C19	Субстрат CYP2D6 Субстрат CYP3A4	Нет
Активные метаболиты (относительная активность)	1-ОН-мидазолам (20%) 4-ОН-мидазолам (7%)	4-ОН-пропофол (30%)	Нет	Пентобарбитал	Нет	Норкетамин (25%)	Нет
Элиминация	Почечная	Почечная	Почечная	Почечная	Почечная	Почечная	Почечная Респираторная
Полураспад*	2–6 ч	0.5–30 ч	15–50 ч	3–22 ч	53–118 ч	2.5–3 ч	Зависит от минутной вентиляции
Форма выпуска	Раствор гидрохлорида	Эмульсия	Порошкообразная натриевая соль	Порошкообразная натриевая соль	Раствор	Раствор гидрохлорида	Испаряющаяся жидкость
Растворимость	Гидрофильный	Липофильный (без PG)	Липофильный (PG)	Гидрофильный	Липофильный (PG)	Гидрофильный	N/A
Побочные эффекты	Угнетение дыхания, артериальная гипотензия	Угнетение дыхания, угнетение миокарда, артериальная гипотензия PRIS Дрожь	Угнетение дыхания, угнетение миокарда, артериальная гипотензия Синдром токсичности PG Паралитическая непроходимость кишечника, ишемия кишечника, иммунный парез, кожный	Угнетение дыхания, артериальная гипотензия, угнетение миокарда Паралитическая непроходимость кишечника, ишемия кишечника, иммунный парез, кожный фиброз, озноб, бронхоспазм,	Угнетение дыхания, артериальная гипотензия Синдром токсичности PG Кожный фиброз	Стимуляция сердечно-сосудистой системы, стимуляция дыхания	Артериальная гипотензия, нефротоксичность фтора (изофлуран), раздражение дыхательных путей ((изофлуран)



			фиброз, озноб, бронхоспазм, ларингоспазм	ларингоспазм			
Индукционный болюс	0,2 мг/кг	1-2 мг/кг	5 мг/кг 50 мг/мин	1-2 мг/кг 50 мг/мин	20 мг/кг	1,5 - 2 мг/кг	N/A
Начальная скорость	0,2 мг/кг/ч	1 мг/кг/ч	1 мг/кг/ч	1 мг/кг/ч	1 мг/кг/ч	1 мг/кг/ч	ЕСТ 1,5–3%
Максимальная скорость	4 мг/кг/ч	15 мг/кг/ч (5 мг/кг/ч, если более 48 часов)	5 мг/кг/ч	5 мг/кг/ч	3 мг/кг/ч	15 мг/кг/ч	ЕСТ 1.5–4%
Комментарии	Тахифилаксия	Назначают вместе с низкими дозами бензодиазепина				Назначают вместе с низкими дозами бензодиазепина	

AMPA - Рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоазол-4-пропионата, Ca<sup>2+</sup> - кальций, НВВ - непрерывное внутривенное введение, CYP1A2 семейство цитохрома P450 1 подсемейство член 2, CYP2A6 семейство цитохрома P450 2 подсемейство член А, CYP2B6 цитохром P450 семейства 2 подсемейства В, член 6, CYP2C9 цитохром P450 семейства 2 подсемейства С, член 9, 6, CYP2C19 цитохром P450 семейства 2 подсемейства С, член 19, CYP3A4 цитохром P45 семейства 3 член подсемейства А 4, DA - дофамин, ЕСТ - электросудорожная терапия, GABAAR - рецепторы гамма-аминомасляной кислоты А, 5HTAA серотонин, ВВ - внутривенное введение, MACH мускариновый ацетилхолин, NA - норадреналин, Na<sup>+</sup> - натрий, никотиновые Nachg ацетилхолиновые рецепторы, NMDAR - N-метил-d-аспартатные рецепторы, PG пропиленгликоль, PRIS синдром инфузии пропофола, R-рецепторы, объем Vd - распределения, VGKC -калиевые каналы, управляемые напряжением

\* Период полувыведения анестетиков увеличивается после длительной инфузии из-за накопления в жировых тканях, включая головной мозг



**Дополнительные стратегии: свержрефрактерный эпилептический статус**  
Устойчивый ответ на анестетики можно ожидать примерно в двух третях эпизодов РЭС. Факторы риска СРЭС аналогичны РЭС, при этом большинство случаев связаны с острыми симптомами или неопределенной этиологией [8, 52, 66]. Можно рассмотреть множество вариантов лечения, которые, однако, подкреплены еще меньшим количеством доказательств, чем лечение РЭС (Таблица 6).

Первый подход заключается в возобновлении введения анестетиков с использованием того же самого (если судороги контролировались при предыдущих попытках) или другого препарата; для достижения контроля над судорогами может потребоваться комбинация двух или более препаратов (например, пропофола с мидазоламом). На этом этапе артериальная гипотензия и угнетение сердечной деятельности могут стать серьезной проблемой, ограничивающей дальнейшую интенсификацию анестезиологической терапии. Кетамин может представлять собой заманчивый вариант, поскольку он обладает другим механизмом действия, является антагонистом NMDA (глутаматных) рецепторов и обладает эффектом, поддерживающим ЧСС и давление. В ретроспективных исследованиях было обнаружено, что он обладает эффективностью от 30 до 60% и, что важно, безопасен (включая отсутствие повышения внутричерепного давления) даже в дозах до 15 мг/кг/ч [67-69]. Его место в алгоритме лечения РЭС и СРЭС в клинических испытаниях не оценивалось, но мы предлагаем использовать его либо при РЭС в сочетании с мидазоламом или пропофолом для смягчения их негативных эффектов на кровообращение, либо на ранней стадии СРЭС, после неудачной первой попытки применения общих анестетиков, сочетая его с ГАМКергическим агентом (подробности приведены в таблице 5).

Хотя тиопентал и пентобарбитал не являются препаратами первого выбора при РЭС, они могут быть использованы при СРЭС, что позволяет контролировать приступы до 80% [70]. Осложнения практически неизбежны и включают инфекции и артериальную гипотензию; следует иметь в виду, что многие из них могут быть связаны с самим эпизодом СРЭС, а не с лечением. Также возобновился интерес к фенобарбиталу, вводимому в виде непрерывной внутривенной инфузии; могут потребоваться высокие



концентрации в сыворотке крови, часто превышающие стандартный диапазон при хронической эпилепсии (20-40 мкг/дл) [71]; по нашему опыту, это представляет собой ценный вариант для пациентов с СРЭС, которым трудно отменить анестетики. Имеются ограниченные доказательства того, что ингаляционные анестетики, такие как изофлуран или десфлуран, могут помочь в достижении контроля СРЭС; однако они связаны с частыми и серьезными побочными эффектами, включая артериальную гипотензию и практическую трудность обеспечения замкнутого контура для предотвращения утечки в среду отделения интенсивной терапии [72].

Неседативные ПСП также могут быть использованы на стадии СРЭС, часто в сочетании с анестетиками, но данных об этом недостаточно. Представляется логичным отдать предпочтение препаратам, которые можно вводить внутривенно для более быстрого воздействия и обойти некоторые фармакокинетические изменения при критических состояниях, включая снижение всасывания при энтеральном введении. В целом использовались высокие нагрузочные и поддерживающие дозы. Для любого используемого ПСП и анестетика необходимо тщательно учитывать взаимодействие и изменения фармакокинетики, а также рекомендуется тщательный мониторинг уровня препарата в сыворотке крови.

Помимо анестетиков и ПСП, при СРЭС можно попробовать немедикаментозные вмешательства, хотя доказательства еще слабее. Среди них многообещающей представляется кетогенная диета с использованием энтерального или внутривенного введения, которая была описана у детей [73] и взрослых [74, 75]. Хотя иногда достичь кетоза бывает трудно, это представляет собой терапию выбора при ЭС из-за митохондриальных нарушений, при которых, например, вальпроат или пропофол противопоказаны. Дальнейшие немедикаментозные вмешательства включают электросудорожную терапию [76], электрическую стимуляцию мозга [77] и нейрохирургическую резекцию [78]. Последнее возможно только при очаговом ЭС и должно выполняться только в том случае, если выявлено четко очерченное эпилептогенное поражение. Гипотермия была изучена в рандомизированном исследовании и не показала существенного терапевтического эффекта, несмотря на многочисленные ограничивающие



факторы, такие как отбор пациентов (т.е. несколько пациентов не находились в РЭС), выбранный протокол лечения и показатели исхода [79].

### **Этиотропная терапия**

До 15% пациентов с NORSE (впервые возникший РЭС) или FIRES (синдром рефрактерной эпилепсии, вызванный лихорадкой) имеют аутоиммунный энцефалит, опосредованный антителами [15, 80, 81]; контроль приступов в этих случаях редко достигается с помощью ПСП и анестетиков, и почти всегда требуется иммунотерапия. Мы рекомендуем начинать с высоких доз метилпреднизолона (1 г/сут в течение 3-5 дней) в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулинов (0,4 г/кг/сут в течение 5 дней) или плазмафереза (5-7 обменов) с последующим введением ритуксимаба пациентам с доказанным или предполагаемым антитело-опосредованным энцефалитом. Поскольку раннее лечение в этих случаях связано с лучшими исходами, своевременный скрининг на патогенные антитела и другие редкие причины СЭ важен для оптимизации ведения [31, 82]. Следует тщательно оценивать взаимодействие между иммунотерапией, особенно плазмаферезом, и ПСП. В 50-75% случаев NORSE и FIRES остаются необъяснимыми, несмотря на обширные этиологические исследования [15, 80, 81]. Возможно, они вызваны постинфекционными аутоиммунными механизмами, приводящими к гиперактивации врожденной иммунной системы, при этом высокие уровни проэпилептогенных цитокинов в сыворотке крови и ликворе вызывают ЭС [83, 84]. Некоторые из этих пациентов, отвечают на терапию препаратами, блокирующие биологическую активность интерлейкинов (IL)-1 $\beta$  и IL-6, такие как анакинра [85] и тоцилизумаб [86] соответственно, и на интратекальное введение стероидов [87]. Эти подходы заслуживают дальнейшего исследования и подтверждения.

### **Перспективы лечения**

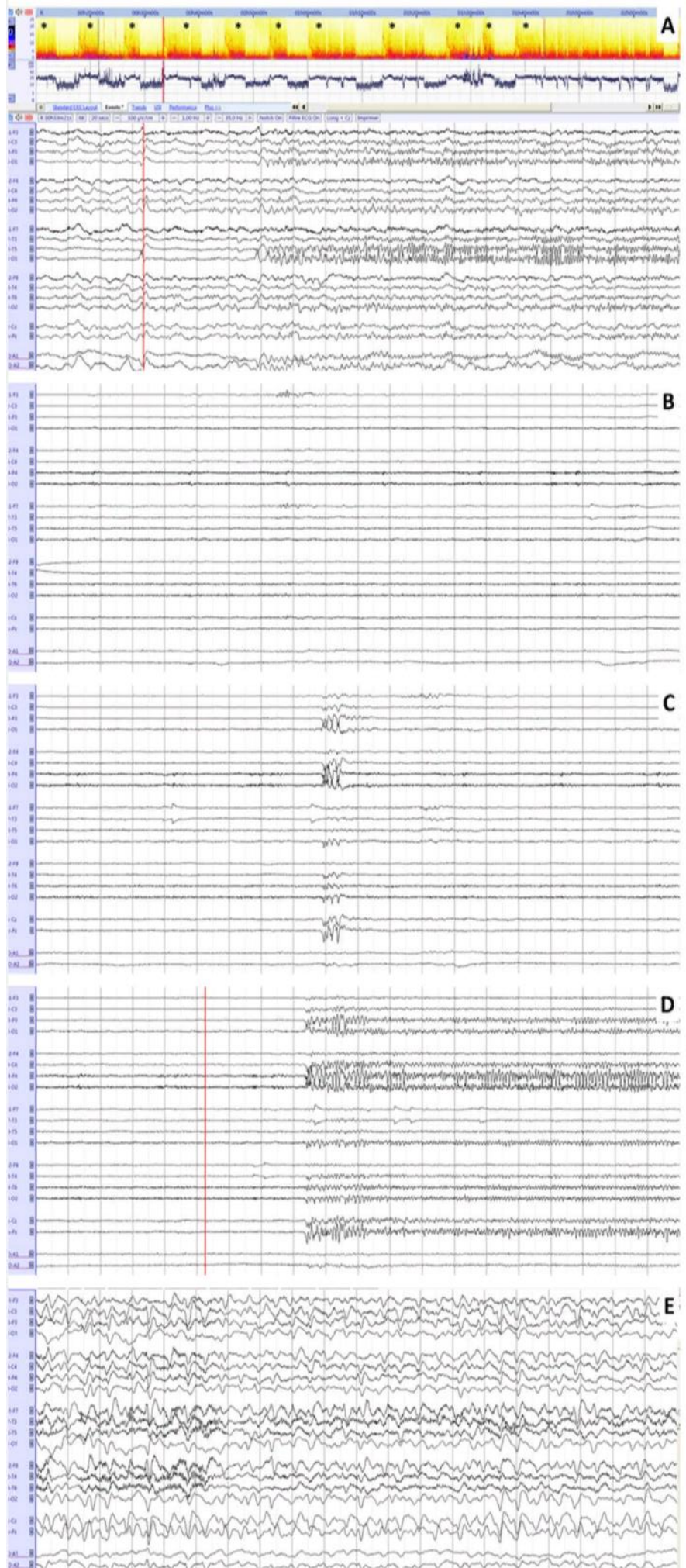
Учитывая отсутствие убедительных доказательств для руководства по лечению РЭС и СРЭС, рандомизированные контролируемые исследования крайне необходимы, но будут трудновыполнимыми. В настоящее время исследуются методы лечения с более высоким соотношением эффективности и безопасности, чем анестетики, такие как нейростероиды, действующие как аллостерические модуляторы ГАМК-рецепторов [88]. Основываясь на моделях на животных, ранняя рациональная политерапия, сочетающая ПСП,

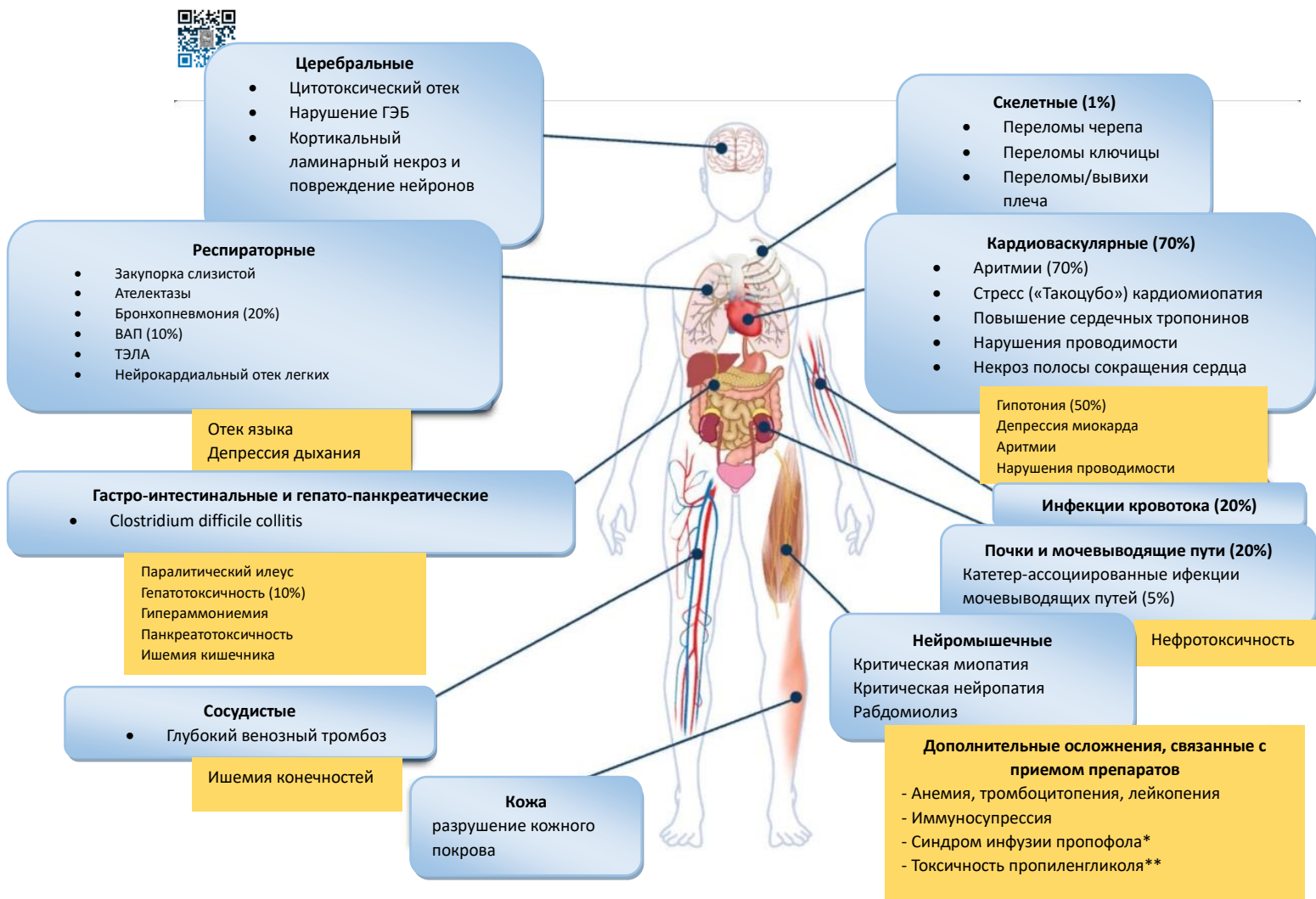




бензодиазепин и антагонист NMDA-R, потенциально может снизить долю раннего перехода ЭС на РЭС и СРЭС [89, 90]. Предпринимаются усилия по повышению водорастворимости ПСП, которые в настоящее время доступны только в виде пероральных препаратов, таких как топирамат, и, вероятно, расширят арсенал препаратов, которые можно использовать на всех стадиях ЭС [91].

**Рис. 2. Примеры паттернов ЭЭГ, встречающихся во время лечения сверхрефрактерного эпилептического статуса у пациента с вероятным аутоиммунным энцефалитом.** Пациент был госпитализирован с генерализованным судорожным эпилептическим статусом. Он получил 8 мг лоразепама внутривенно и 4500 мг леветирацетама внутривенно, но судороги продолжались. Он был госпитализирован в отделение интенсивной терапии и начал получать мидазолам внутривенно непрерывно, что привело к прекращению судорог. Однако у него по-прежнему было 10-12 неконвульсивных прорывных припадков (**A**) в час (звездочки на сжатой спектральной матрице вверху). Они проходят после увеличения скорости инфузии мидазолама и добавления кетамина. В то время у пациента наблюдалось подавление приступа как с неэпилептиформными (**B**), так и с высокоэпилептиформными (**C**) приступами. После прекращения приема кетамина возникали неконвульсивные абстинентные припадки (**D**). Контроль эпилептического статуса был в конечном счете достигнут после добавления тиопентала. Во время последней попытки прекращения приема анестетиков ЭЭГ показала генерализованные периодические всплески (**E**), которые, как предполагалось, были связаны с отменой анестетиков, а не с рецидивом ЭС. Дополнительное лечение не проводилось, и всплески самопроизвольно исчезли. Пациент проснулся и был выписан из отделения интенсивной терапии





**Рис. 3 Осложнения эпилептического статуса и лечение эпилептического статуса в условиях интенсивной терапии.** Осложнения в синих графах связаны с СЭ или длительным бессознательным состоянием, в то время как осложнения в оранжевых графах связаны с приемом лекарств (пожалуйста, обратитесь к таблицам 4 и 5 для получения подробной информации). \* Синдром инфузии пропофола обычно проявляется в виде тяжелого рабдомиолиза, острого повреждения почек, гиперкалиемии, метаболического ацидоза, гипертриглицеридемии и гепатомегалии. \*\*Токсичность пропиленгликоля включает гиперосмолярность и лактоацидоз, нарушения сердечного ритма, гемолиз, почечную недостаточность и, в конечном счете, рефрактерную гипотензию и полиорганную недостаточность

### ЭС при гипоксически–ишемической энцефалопатии

До 1/3 пациентов, находящихся в коматозном состоянии после остановки сердца, могут проявлять электрографическую (обычно с диффузными периодическими или ритмическими паттернами) и/или клиническую (в основном миоклоническую) судорожную активность [92]. В то время как эта связь рассматривалась как почти неизменный признак плохого прогноза, в последние годы сходящиеся данные показали, что небольшая часть пациентов с postanоксическим ЭС может успешно лечиться и пробуждаться, достигая хороших когнитивных показателей.



В этом контексте обязательным является мультимодальный прогностический подход, объединяющий клинические (стволовые рефлексy, двигательные реакции), нейрофизиологические (ЭЭГ, соматосенсорные вызванные потенциалы - SSEP), биологические (по существу, нейронспецифическая энoлаза) и рентгенологические исследования [92, 93]. Это помогает на ранней стадии определить, страдает ли пациент злокачественным (миоклоническим) ЭС, предвещающим катастрофический прогноз и у которого противосудорожное лечение, скорее всего, бесполезно, или, скорее, формой синдрома Лэнса–Адамса, которая встречается гораздо реже, но хорошо сопоставима с пробуждением после лечения [94]. Сроки появления ЭС и/или миоклонуса (чем раньше, при фармакологической седации, тем хуже) и восстановления основного фона ЭЭГ (чем раньше, тем лучше) [95, 96], электрографическая семиология ((высоковольтные, диффузные и, возможно, идентичные множественные всплески на подавленном фоне сильно коррелируют с плохим прогнозом, в отличие от всплесков более низкого напряжения, сосредоточенных вокруг средней линии и наложенных на распознаваемый, идеально реактивный фон) [94], возвращение стволовых рефлексов, настоящие кортикальные реакции SSEP [97], и отсутствие распространенных диффузионно-взвешенных аномалий МРТ [98] указывают на возможное выздоровление после лечения. Недавно предложенная оценка на основе ЭЭГ (NEC2RAS) может помочь сориентироваться в прогнозе этих пациентов [99]. Хотя в рандомизированном контролируемом исследовании [100] не было продемонстрировано никакой пользы от лечения повторяющихся, периодических или иктальных разрядов ЭЭГ, у исследования не было достаточных возможностей для изучения эффекта в этих принципиально разных категориях, и мультимодальный прогноз для стратификации пациентов не применялся. Фактически, анализ post hoc показал возможную пользу лечения при характерных припадках. Основываясь на нашем опыте, мы рекомендуем использовать ПСП с антимиоклоническими свойствами, например внутривенное введение бензодиазепинов вместе с вальпроатом и леветирацетамом; у рефрактерных к лечению пациентов с благоприятной в остальном мультимодальной прогностической оценкой рекомендуется назначение перампанела или зонисамида через назогастральный зонд, а также переход к инфузиям





пропофола и/или мидазолама на срок до 1-2 недель может быть обоснованным [92, 101].

## **Прогноз**

На первый взгляд удивительно, но смертность от ЭС существенно не изменилась за последние 3 десятилетия [102]. Это может быть связано с эволюционирующей природой типов ЭС; например, более широкое использование ЭЭГ в отделении интенсивной терапии связано с увеличением частоты выявления неконвульсивного ЭС [6, 103]; эти пациенты более тяжелые, чем те, у кого легко диагностируется приступ в отделении неотложной помощи. Общая краткосрочная летальность от ЭС составляет около 10-15% [6, 102] и, по-видимому, скорее связана с основным фоном (увеличение возраста при снижении биологического резерва, этиологии, непосредственно подразумевающей риск смерти, сопутствующих заболеваний) [[104], чем с непосредственно самим специфическим лечением. Использование адекватных доз бензодиазепинов, по-видимому, способствует быстрому достижению контроля над ЭС [[32, 35], но не влияет на его окончательный исход [105]. Долгосрочная летальность также увеличивается после ЭС, особенно в первые 2 года [106]. Рефрактерность ЭС к лечению представляет собой прогностический маркер: смертность увеличивается с 10% в случаях ответа на терапию, до 25% при РЭС, и почти 40% при СРЭС [8]. Существующие прогностические шкалы учитывают возраст, симптоматику припадков, отсутствие припадков в анамнезе (как суррогат острого мозгового инсульта) и степень нарушения сознания [107] или возраст, этиологию, сопутствующие заболевания и тип ЭЭГ [108] в качестве прогностических факторов. Из-за выраженной вариабельности клинических проявлений и характеристик пациентов ни один предиктор не имеет надежной прогностической ценности. Кроме того, точность этих оценок от умеренной до справедливой, особенно в условиях отделения интенсивной терапии.

Следует также учитывать другие, более тонкие прогностические аспекты. Риск развития эпилепсии увеличивается примерно в три раза после ЭС (особенно РЭС) по сравнению с само-ограничивающимся припадком [109]. Оценку когнитивных последствий после ЭС трудно дифференцировать от



основной причины и сопутствующих заболеваний. По сравнению с пациентами с эпилепсией, у которых отсутствуют эпизоды ЭС, пациенты с ЭС, по-видимому, не имеют больших нарушений при нейропсихологическом тестировании, хотя они менее работоспособны, чем контрольные без эпилепсии [110].

### **Выводы и перспективы**

ЭС является потенциально опасным состоянием; смертность колеблется от 10 до 15% в краткосрочной перспективе, и сообщалось о дополнительных долгосрочных эффектах, таких как развитие эпилепсии, снижение когнитивных способностей и долгосрочная летальность. ЭС нуждается в экстренном лечении с помощью начальной терапии, включающей быстрое введение бензодиазепаина и одного из препаратов: фенитоина, леветирацетама или вальпроата. Рефрактерный генерализованный судорожный синдром, включая едва заметный постконвульсивный синдром, лечится непрерывными инфузиями пропофола или мидазолама и барбитуратов или другими нефармакологическими методами лечения; в случае очагового ЭС без серьезных нарушений сознания могут быть применены другие общие анестетики. Более важным, чем выбор метода лечения, является соблюдение существующих рекомендаций. ЭЭГ необходима для выявления неконвульсивных припадков и имеет решающее значение при ведении пациентов с РЭС, поскольку эти припадки почти исключительно неконвульсивные. Устранение первопричины ЭС имеет решающее значение, особенно для пациентов с поддающимися лечению состояниями, такими как аутоиммунный энцефалит.

Учитывая несколько существующих пробелов в знаниях, будущие исследования должны быть особенно сосредоточены на пациентах с РЭС и СРЭС, например, тестирование инновационных фармакологических соединений, включая сроки и тип иммуномодулирующих вмешательств, определение оптимальных целей ЭЭГ и стратегий отмены анестетиков (в идеале проводимых в виде рандомизированных испытаний), а также изучение ранних биомаркеров и потенциальных биологических мишеней фармакологических вмешательств (в качестве когортных исследований).



**Таблица 6. Методы лечения сверхрефрактерного эпилептического статуса**

Общие анестетики	Мидазолам Пропофол Пентобарбитал/тиопентал Фенобарбитал Кетамин
Ингаляционные анестетики	Десфлуран Изофлуран
Внутривенные ПСП	Вальпроат Леветирацетам Фенитоин Лакозамид Бриварацетам Фенобарбитал
Энтеральные ПСП	Топирамат Перампанел Прегабалин/габапентин
Иммунотерапия	Стероиды Внутривенные иммуноглобулины Плазмаферез Ритуксимаб Анакинра Тоцилизумаб
Нефармакологические методы	Кетогенная диета Электросудорожная терапия Гипотермия Нейростимуляция (транскраниальная стимуляция постоянным током, стимуляция блуждающего нерва, глубокая стимуляция головного мозга, нейростимуляция коры головного мозга) Нейрохирургическая резекция

### **Аббревиатуры**

ПСП: Противосудорожные препараты; FIRES: Синдром рефрактерной эпилепсии, вызванный лихорадкой; ГАМК: Гамма-аминомасляная кислота; GRAW: Генерализованные периодические выделения, связанные с отменой анестетика; IL: Интерлейкин; NMDA: N-Метил-аспартат; NORSE: впервые возникший рефрактерный эпилептический статус; РЭС: Рефрактерный эпилептический статус; ЭС: Эпилептический статус; СРЭС: сверхрефрактерный эпилептический статус; SSEP: Соматосенсорные вызванные потенциалы.





## **Сведения об авторе**

1 Department of Neurology, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland. 2 Department of Neurology, Columbia University Irving Medical Center, New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA. 3 Service de Neurologie, Hôpital Universitaire de Bruxelles, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Route de Lennik 808, 1070 Brussels, Belgium. 4 Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA.

## **Заявления**

### **Конфликт интересов**

NG получила финансирование исследований от Фонда научных исследований (FNRS), Фонда Erasme для медицинских исследований и INNOVIRIS. NG получила авторский гонорар за написание главы для MedLink Neurology. NG входила в бюро докладчиков и консультативный совет UCB Pharma и Angelini Pharma AR нечего раскрывать. JC поддерживается грантовым финансированием NIH R01 NS106014 и Фондом Макдоннелла. JC является миноритарным акционером iCE Neurosystems.

### **Примечание издателя**

Springer Nature остается нейтральной в отношении юрисдикционных претензий в опубликованных картах и институциональных связях. Springer Nature или ее лицензиар (например, общество или другой партнер) обладает исключительными правами на эту статью в соответствии с издательским соглашением с автором (-ами) или другим правообладателем (-ями); самоархивирование автором принятой рукописной версии этой статьи регулируется исключительно условиями такого издательского соглашения и применимого права

**Получено: 14 июля 2023 г. Принято: 26 октября 2023 г.**

**Опубликовано: 20 декабря 2023 г.**

### **Список литературы**

1. Trinka E, Cock H, Hesdorfer D, Rossetti AO, Schefer IE, Shinnar S et al (2015) A definition and classification of status epilepticus—report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 56(10):1515–1523



2. Novy J, Logroscino G, Rossetti AO (2010) Refractory status epilepticus: a prospective observational study. *Epilepsia* 51(2):251–256
3. Shorvon S, Ferlisi M (2011) The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 134(Pt 10):2802–2818
4. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T et al (2018) Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia* 59(4):739–744
5. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L et al (1996) A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond Virginia. *Neurology* 46(4):1029–1035
6. Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A et al (2019) Epidemiology of status epilepticus in adults: a population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia* 60(1):53–62
7. Choi SA, Lee H, Kim K, Park SM, Moon HJ, Koo YS et al (2022) Mortality, disability, and prognostic factors of status epilepticus: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Neurology* 99(13):e1393–e1401
8. Delaj L, Novy J, Ryvlin P, Marchi NA, Rossetti AO (2017) Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: a 9-year cohort study. *Acta Neurol Scand* 135(1):92–99
9. Strzelczyk A, Ansorge S, Hapfelmeier J, Bonthapally V, Erder MH, Rosenow F (2017) Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: a population-based study from Germany. *Epilepsia* 58(9):1533–1541
10. Guterman EL, Betjemann JP, Aimetti A, Li JW, Wang Z, Yin D et al (2021) Association between treatment progression, disease refractoriness, and burden of illness among hospitalized patients with status epilepticus. *JAMA Neurol* 78(5):588–595
11. Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, Dworetzky BA, Curley D, Lee JW et al (2014) Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia* 55(12):2059–2068
12. Hesdorfer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA (1998) Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Neurology* 50(3):735–741



13. Amare A, Zenebe G, Hammack J, Davey G (2008) Status epilepticus: clinical presentation, cause, outcome, and predictors of death in 119 Ethiopian patients. *Epilepsia* 49(4):600–607
14. Spatola M, Novy J, Du Pasquier R, Dalmau J, Rossetti AO (2015) Status epilepticus of inflammatory etiology. *Neurology* 85(5):464
15. Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, Cabrera Kang C, Probasco JC, Jongeling AC et al (2015) New-onset refractory status epilepticus: etiology, clinical features, and outcome. *Neurology* 85(18):1604–1613
16. Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, Ruegg S, Zubler F, Novy J et al (2020) Continuous vs routine electroencephalogram in critically ill adults with altered consciousness and no recent seizure: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 77(10):1225–1232
17. Sutter R (2016) Are we prepared to detect subtle and nonconvulsive status epilepticus in critically ill patients? *J Clin Neurophysiol* 33(1):25–31
18. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA et al (1998) Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 39(8):833–840
19. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohracher A, Kalss G, Qerama E et al (2016) Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol* 15(10):1054–1062
20. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS et al (2021) American Clinical Neurophysiology Society’s standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol* 38(1):1–29
21. Jungilligen J, Michaelis R, Popkirov S (2021) Misdiagnosis of prolonged psychogenic non-epileptic seizures as status epilepticus: epidemiology and associated risks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92(12):1341–1345
22. Florea B, Beniczky SA, Demeny H, Beniczky S (2017) Semiology of subtle motor phenomena in critically ill patients. *Seizure* 48:33–35
23. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ (2004) Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 62(10):1743–1748
24. Bauer G, Trinka E (2010) Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 51(2):177–190



25. Struck AF, Tabaeizadeh M, Schmitt SE, Ruiz AR, Swisher CB, Subramaniam T et al (2020) Assessment of the validity of the 2HELPS2B score for inpatient seizure risk prediction. *JAMA Neurol* 77(4):500–507
26. Cisse FA, Osman GM, Legros B, Depondt C, Hirsch LJ, Struck AF et al (2020) Validation of an algorithm of time-dependent electro-clinical risk stratification for electrographic seizures (TERSE) in critically ill patients. *Clin Neurophysiol* 131(8):1956–1961
27. Semmlack S, Yeginsoy D, Spiegel R, Tisljar K, Ruegg S, Marsch S et al (2017) Emergency response to out-of-hospital status epilepticus: a 10-year observational cohort study. *Neurology* 89(4):376–384
28. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ et al (1998) A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 339(12):792–798
29. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J et al (2016) Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 16(1):48–61
30. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P et al (2010) EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 17(3):348–355
31. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R et al (2022) International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) including Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): summary and clinical tools. *Epilepsia* 63(11):2827–2839
32. Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E, Lang N, May TW, Unterberger I et al (2019) Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: data from a prospective observational registry (SENSE). *Ann Neurol* 85(3):421–432
33. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y et al (2012) Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 366(7):591–600



34. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S et al (2001) A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 345(9):631–637
35. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA et al (2015) Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: a multicenter comparison. *Epilepsia* 56(8):1275–1285
36. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, von Brauchitsch S, Mann C et al (2022) Benzodiazepines in the management of seizures and status epilepticus: a review of routes of delivery, pharmacokinetics, efficacy, and tolerability. *CNS Drugs* 36(9):951–975
37. Spatola M, Alvarez V, Rossetti AO (2013) Benzodiazepine overtreatment in status epilepticus is related to higher need of intubation and longer hospitalization. *Epilepsia* 54(8):e99–e102
38. Navarro V, Dagrón C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S et al (2016) Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 15(1):47–55
39. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D et al (2019) Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *N Engl J Med* 381(22):2103–2113
40. Strzelczyk A, Zollner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S et al (2017) Lacosamide in status epilepticus: systematic review of current evidence. *Epilepsia* 58(6):933–950
41. Orlandi N, Bartolini E, Audenino D, Coletti Moja M, Urso L, d’Orsi G et al (2021) Intravenous brivaracetam in status epilepticus: a multicentric retrospective study in Italy. *Seizure* 86:70–76
42. Outin H, Lefort H, Peigne V, French Group for Status Epilepticus G (2021) Guidelines for the management of status epilepticus. *Eur J Emerg Med* 28(6):420–422
43. Beuchat I, Rosenow F, Kellinghaus C, Trinka E, Unterberger I, Ruegg S et al (2022) Refractory status epilepticus: risk factors and analysis of intubation in the multicenter SENSE registry. *Neurology* 99(16):e1824–e1834
44. Kowalski RG, Ziai WC, Rees RN, Werner JK Jr, Kim G, Goodwin H et al (2012) Third-line antiepileptic therapy and outcome in status epilepticus: the



impact of vasopressor use and prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 40(9):2677–2684

45. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, Stahli C, Burnand B, Rossetti AO (2015) Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med* 43(5):1003–1009

46. Sutter R, De Marchis GM, Semmlack S, Fuhr P, Ruegg S, Marsch S et al (2017) Anesthetics and outcome in status epilepticus: a matched twocenter cohort study. *CNS Drugs* 31(1):65–74

47. Alvarez V, Lee JW, Westover MB, Drislane FW, Novy J, Faouzi M et al (2016) Therapeutic coma for status epilepticus: differing practices in a prospective multicenter study. *Neurology* 87(16):1650–1659

48. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Ruegg S (2014) Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology* 82(8):656–664

49. Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM et al (2014) High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology* 82(4):359–365

50. Muhlhofer WG, Layfeld S, Lowenstein D, Lin CP, Johnson RD, Saini S et al (2019) Duration of therapeutic coma and outcome of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 60(5):921–934

51. De Stefano P, Baumann SM, Grzonka P, Sarbu OE, De Marchis GM, Hunziker S et al (2023) Early timing of anesthesia in status epilepticus is associated with complete recovery: a 7-year retrospective two-center study. *Epilepsia* 64(6):1493–1506

52. Madzar D, Reindl C, Giede-Jeppe A, Bobinger T, Sprugel MI, Knappe RU et al (2018) Impact of timing of continuous intravenous anesthetic drug treatment on outcome in refractory status epilepticus. *Crit Care* 22(1):317

53. Chiu WT, Campozano V, Schiefecker A, Rodriguez DR, Ferreira D, Headlee A et al (2022) Management of refractory status epilepticus: an international cohort study (MORSE CODE) analysis of patients managed in the ICU. *Neurology* 99(11):e1191–e1201

54. Bellante F, Legros B, Depondt C, Creteur J, Taccone FS, Gaspard N (2016) Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol* 263(4):799–806





55. Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW (2011) A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 14(1):4–10
56. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M et al (2013) Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 39(8):1337–1351
57. Fisch U, Junger AL, Baumann SM, Semmlack S, De Marchis GM, Hunziker S et al (2023) Association between induced burst suppression and clinical outcomes in patients with refractory status epilepticus: a 9-year cohort study. *Neurology* 100(19):e1955–e1966
58. Caronna E, Vilaseca A, Maria-Gracia-Gozalo R, Sanchez-Corral A, Santafe M, Sueiras M et al (2020) Long-term prognosis related to deep sedation in refractory status Epilepticus. *Acta Neurol Scand* 142(6):555–562
59. Hocker SE, Britton JW, Mandrekar JN, Wijdicks EF, Rabinstein AA (2013) Predictors of outcome in refractory status epilepticus. *JAMA Neurol* 70(1):72–77
60. Johnson EL, Martinez NC, Ritzl EK (2016) EEG characteristics of successful burst suppression for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 25(3):407–414
61. Thompson SA, Hantus S (2016) Highly epileptiform bursts are associated with seizure recurrence. *J Clin Neurophysiol* 33(1):66–71
62. Rubin DB, Angelini B, Shoukat M, Chu CJ, Zafar SF, Westover MB et al (2020) Electrographic predictors of successful weaning from anaesthetics in refractory status epilepticus. *Brain* 143(4):1143–1157
63. Bhatt AB, Popescu A, Waterhouse EJ, Abou-Khalil BW (2014) De novo generalized periodic discharges related to anesthetic withdrawal resolve spontaneously. *J Clin Neurophysiol* 31(3):194–198
64. Das AS, Lee JW, Rosenthal ES, Vaitkevicius H (2018) Successful wean despite emergence of ictal-interictal eeg patterns during the weaning of prolonged burst-suppression therapy for super-refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 29(3):452–462
65. Hawkes MA, Hocker SE (2018) Systemic complications following status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 18(2):7





66. Chateauneuf AL, Moyer JD, Jacq G, Cavelot S, Bedos JP, Legriél S (2017) Super-refractory status epilepticus: epidemiology, early predictors, and outcomes. *Intensive Care Med* 43(10):1532–1534
67. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, Massad N, Letchinger R, Doyle K et al (2020) Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology* 95(16):e2286–e2294
68. Caranzano L, Novy J, Rossetti AO (2022) Ketamine in adult super-refractory status epilepticus: efficacy analysis on a prospective registry. *Acta Neurol Scand* 145(6):737–742
69. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM et al (2013) Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia* 54(8):1498–1503
70. Pugin D, Foreman B, De Marchis GM, Fernandez A, Schmidt JM, Czeisler BM et al (2014) Is pentobarbital safe and efficacious in the treatment of super-refractory status epilepticus: a cohort study. *Crit Care* 18(3):R103
71. Kunst S, Rojo M, Schmidbauer ML, Pelz JO, Mueller A, Minnerup J et al (2023) Phenobarbital in super-refractory status epilepticus (PIRATE): a retrospective, multicenter analysis. *Epilepsia* 64(6):1482–1492
72. Stetefeld HR, Schaal A, Scheibe F, Nichtweiss J, Lehmann F, Müller M et al (2021) Isoflurane in (super-) refractory status epilepticus: a multicenter evaluation. *Neurocrit Care* 35(3):631–639
73. Nabbout R, Matricardi S, De Liso P, Dulac O, Oualha M (2023) Ketogenic diet for super-refractory status epilepticus (SRSE) with NORSE and FIRES: single tertiary center experience and literature data. *Front Neurol* 14:1134827
74. Cervenka MC, Hocker S, Koenig M, Bar B, Henry-Barron B, Kossof EH et al (2017) Phase I/II multicenter ketogenic diet study for adult superrefractory status epilepticus. *Neurology* 88(10):938–943
75. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, Roehl K, Henry B, Kossof EH et al (2014) Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 82(8):665–670
76. Woodward MR, Doddi S, Marano C, Regenold W, Pritchard J, Chen S et al (2023) Evaluating salvage electroconvulsive therapy for the treatment of prolonged super refractory status epilepticus: a case series. *Epilepsy Behav E&B* 144:109286



77. Trinka E, Brigo F (2019) Neurostimulation in the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav E&B* 101(Pt B):106551
78. Mamaril-Davis J, Vessell M, Ball T, Palade A, Shafer C, Aguilar-Salinas P et al (2022) Combined responsive neurostimulation and focal resection for super refractory status epilepticus: a systematic review and illustrative case report. *World Neurosurg* 167(195–204):e7
79. Legriél S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F et al (2016) Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 375(25):2457–2467
80. Lattanzi S, Leitinger M, Rocchi C, Salvemini S, Matricardi S, Brigo F et al (2022) Unraveling the enigma of new-onset refractory status epilepticus: a systematic review of aetiologies. *Eur J Neurol* 29(2):626–647
81. Sculier C, Barcia Aguilar C, Gaspard N, Gainza-Lein M, Sanchez Fernandez I, Amengual-Gual M et al (2021) Clinical presentation of new onset refractory status epilepticus in children (the pSERG cohort). *Epilepsia* 62(7):1629–1642
82. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R et al (2022) International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): statements and supporting evidence. *Epilepsia* 63(11):2840–2864
83. Hanin A, Cespedes J, Dorgham K, Pulluru Y, Gopaul M, Gorochoy G et al (2023) Cytokines in new-onset refractory status epilepticus predict outcomes. *Ann Neurol* 94:75–90
84. Howe CL, Johnson RK, Overlee BL, Sagen JA, Mehta N, Farias-Moeller R (2023) Drug-resistant seizures associated with hyperinflammatory monocytes in FIRES. *Ann Clin Transl Neurol* 10(5):719–731
85. Lai YC, Muscal E, Wells E, Shukla N, Eschbach K, Hyeong Lee K et al (2020) Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: an international cohort. *Ann Clin Transl Neurol* 7(12):2467–2474
86. Jun JS, Lee ST, Kim R, Chu K, Lee SK (2018) Tocilizumab treatment for new onset refractory status epilepticus. *Ann Neurol* 84(6):940–945
87. Horino A, Kuki I, Inoue T, Nukui M, Okazaki S, Kawawaki H et al (2021) Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 8(3):645–655



88. Vaitkevicius H, Ramsay RE, Swisher CB, Husain AM, Aimetti A, Gasior M (2022) Intravenous ganaxolone for the treatment of refractory status epilepticus: results from an open-label, dose-finding, phase 2 trial. *Epilepsia* 63(9):2381–2391
89. Coles L, Rosenthal ES, Bleck TP, Elm J, Zehtabchi S, Chamberlain J et al (2023) Why ketamine. *Epilepsy Behav E&B* 141:109066
90. Wasterlain CG, Baldwin R, Naylor DE, Thompson KW, Suchomelova L, Niquet J (2011) Rational polytherapy in the treatment of acute seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 52(Suppl 8):70–71
91. Rundfeldt C, Klein P, Boison D, Rotenberg A, D’Ambrosio R, Eastman C et al (2023) Preclinical pharmacokinetics and tolerability of a novel meglumine-based parenteral solution of topiramate and topiramate combinations for treatment of status epilepticus. *Epilepsia* 64(4):888–899
92. Cronberg T, Greer DM, Lilja G, Moolaert V, Swindell P, Rossetti AO (2020) Brain injury after cardiac arrest: from prognostication of comatose patients to rehabilitation. *Lancet Neurol* 19(7):611–622
93. Nolan JP, Sandroni C, Bottiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H et al (2021) European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 47(4):369–421
94. Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, Molyneaux BJ, Popescu A, Callaway CW et al (2016) Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest. *Ann Neurol* 80(2):175–184
95. Westhall E, Rosen I, Rundgren M, Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Hassager C et al (2018) Time to epileptiform activity and EEG background recovery are independent predictors after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 129(8):1660–1668
96. Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Tromp SC, van den Bergh WM, Foudraine NA, Kornips FHM et al (2019) Early electroencephalography for outcome prediction of postanoxic coma: a prospective cohort study. *Ann Neurol* 86(2):203–214
97. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW (2009) Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 72(8):744–749



98. Beuchat I, Sivaraju A, Amorim E, Gilmore EJ, Dunet V, Rossetti AO et al (2020) MRI-EEG correlation for outcome prediction in postanoxic myoclonus: a multicenter study. *Neurology* 95(4):e335–e341
99. Barbella G, Lee JW, Alvarez V, Novy J, Oddo M, Beers L et al (2020) Prediction of regaining consciousness despite an early epileptiform EEG after cardiac arrest. *Neurology* 94(16):e1675–e1683
100. Ruijter BJ, Keijzer HM, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, Beishuizen A, Tromp SC et al (2022) Treating rhythmic and periodic EEG patterns in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 386(8):724–734
101. Aicua Rapun I, Novy J, Solari D, Oddo M, Rossetti AO (2017) Early LanceAdams syndrome after cardiac arrest: prevalence, time to return to awareness, and outcome in a large cohort. *Resuscitation* 115:169–172
102. Neligan A, Noyce AJ, Gosavi TD, Shorvon SD, Kohler S, Walker MC (2019) Change in mortality of generalized convulsive status epilepticus in high-income countries over time: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 76:897
103. Betjemann JP, Josephson SA, Lowenstein DH, Burke JF (2015) Trends in status epilepticus-related hospitalizations and mortality: redefined in US practice over time. *JAMA Neurol* 72(6):650–655
104. Sutter R, Kaplan PW, Ruegg S (2013) Outcome predictors for status epilepticus—what really counts. *Nat Rev Neurol* 9(9):525–534
105. Kohle F, Madlener M, Bruno EF, Fink GR, Limmroth V, Burghaus L et al (2023) Status epilepticus and benzodiazepine treatment: use, underdosing and outcome—insights from a retrospective, multicentre registry. *Seizure* 107:114–120
106. Rodin E, Krogstad MH, Aukland P, Lando M, Moller HS, Gesche J et al (2019) High long-term mortality after incident status epilepticus in adults: results from a population-based study. *Epilepsia* 60(1):33–41
107. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Rufeux C, Bromfeld EB (2008) Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 255(10):1561–1566
108. Leitinger M, Holler Y, Kalss G, Rohracher A, Novak HF, Hofer J et al (2015) Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care* 22(2):273–282



109. Hesdorfer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA (1998) Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 44(6):908–912
110. Power KN, Gramstad A, Gilhus NE, Hufthammer KO, Engelsen BA (2018) Cognitive function after status epilepticus versus after multiple generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res* 140:39–45
111. Gaspard N (2017) Treatment of status epilepticus with anesthetic drugs. In: Husayn AM, Sinha SR (eds) *Continuous EEG monitoring principles and practice*. Springer, pp 509–523