

· 综述 ·

癫痫持续状态的急诊药物治疗

易尚志¹, 王丽琨^{1,2}, 伍国锋^{1,2}

1. 贵州医科大学临床医学院, 贵州 贵阳 550000; 2. 贵州医科大学附属医院急诊医学科, 贵州 贵阳 550000

摘要: 癫痫持续状态是一种常见的神经系统急症,起病急,发作类型复杂,延误治疗极易导致预后不良。目前临床研究的重点是在院前急救中早期中止癫痫发作,但癫痫持续状态的病因尚未完全明确。药物治疗是其主要方式,一线治疗药物为苯二氮䓬类,但其中并没有某一种是绝对优选,而对于苯二氮䓬类耐药的癫痫持续状态,通常会加用一种或几种抗癫痫药物,但是各类抗癫痫药物中亦无绝对优选,而在上述两种处理后仍无法中止癫痫时,需尽快使用麻醉剂并转入重症监护室;持续24 h以上的癫痫持续状态的研究尚留有空白。对于改善癫痫持续状态的预后,早期识别和对抗癫痫药物疗效的进一步研究将是关键,本文针对癫痫持续状态的急诊药物治疗的相关研究及进展作一简要综述。

关键词: 癫痫持续状态; 急诊处理; 抗癫痫药物; 苯二氮䓬类; 麻醉剂

中图分类号: R971⁺.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)09-1273-04

Emergency drug treatment of status epilepticus

YI Shang-zhi*, WANG Li-kun, WU Guo-feng

* Clinical Medical College of Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550000, China

Corresponding author: WU Guo-feng, E-mail: wuguofeng3013@sina.com

Abstract: Status epilepticus is a common neurological emergency with rapid onset and complex seizure types, and delayed treatment can easily lead to a poor prognosis. The current clinical research focuses on early termination of epileptic seizures in pre-hospital first aid, but the etiology of status epilepticus is not completely clear. Drug treatment is the main method, and the first-line drugs are benzodiazepines, but none of them is absolutely preferred. For benzodiazepine-resistant status epilepticus, one or more antiepileptic drugs are usually used, but there is also no absolute preference among various antiepileptic drugs. When the seizures cannot be stopped after the above treatments, anesthetic should be used as soon as possible and the patient should be transferred to intensive care unit. There are still gaps in the study of status epilepticus lasting more than 24 hours. To improve the prognosis of status epilepticus, early identification and further research on the efficacy of antiepileptic drugs will be the key. This article briefly reviews the research and progress of emergency drug treatment of status epilepticus.

Keywords: Status epilepticus; Emergency treatment; Antiepileptic drug; Benzodiazepines; Anesthetic

Fund program: Natural Science Foundation of China(82001380)

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)发作类型多样,可引起不可逆性脑损伤,占普通人群0.3%~0.8%,占癫痫患者2.6%~6%^[1],年总发病率为12.6/10万^[2]。其定义经年来多次变动,以前被定义为持续30 min或更长时间,目前大多数学者更认可一种适合临床应用的定义,即每次惊厥发作持续5 min以上,或连续发作2次以上,发作间期意识未能完全恢复^[3]。在分型上主要分为惊厥性癫痫持续状态(convulsive status epilepticus, CSE)和非惊厥性癫痫持续状态(non-convulsive status epilepticus, NCSE),NCSE通常临床表现不典型,多数情况只能根据昏迷患者的脑电图证据来诊断,CSE在所有癫痫持续状态发作类型中发作急、表现重、恶化快,是本文主

要针对的类型,表现为持续的肢体强直、阵挛或全身强直-四肢阵挛运动,并伴有精神状态障碍,包括昏迷、昏睡、混乱等,而且可能出现局灶性神经功能缺损^[4]。

SE的预后与发作的持续时间关系密切,发作持续的时间越长,预后就越差。SE发作超过10 min未得到有效救治,与患者癫痫发作持续时间延长、低血压频发及后续治疗中的持续大量输液等不良事件明确相关,死亡率进一步上升^[5]。在国外的调查中,有超过一半的患者在入院之前都没有接受任何抗癫痫药物治疗^[6],即使是一些既往已明确诊断癫痫的患者,也会因为急救准备不足而出现治疗时间上的延误。院前急救中处理SE,一线治疗药物为苯二氮䓬类(benzodiazepines),

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.09.019

基金项目: 国家自然科学基金(82001380)

通信作者: 伍国锋, E-mail: wuguofeng3013@sina.com

出版日期: 2022-09-20

BDZs), 二线治疗药物为其他抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs), 三线治疗主要是通过静脉输注麻醉剂。使用 BDZs 作为一线用药的疗效已得到广泛认可, 给药方式多种, 包括经口腔、鼻腔、直肠、肌肉及静脉给药等; 相对建立静脉通道, 其他方式给药更快速、易行, 是院前处理的主要给药方式。本文对 SE 的急诊药物治疗的相关研究及进展进行简要综述如下。

1 一线治疗

BDZs 药物的主要药理作用是通过增强对 γ -氨基丁酸(GABA)与 GABA_A 受体的亲和力和结合力, 使氯离子通道发生构象变化, 神经元超极化, 随后产生中枢神经系统抑制。常见的 BZDs 主要有地西洋、劳拉西洋及咪达唑仑。

1.1 地西洋(diazepam) 地西洋的脂溶性很强, 可很快进入脑内, 直肠给药 0.2~0.5 mg/kg, 2~15 min 即可达到有效血药浓度, 但是 15~20 min 后将分布到身体其他部位的脂肪组织, 因此血药浓度迅速下降, 临床疗效受到影响。其清除半衰期约为 24 h, 因此重复给药会导致镇静作用的累加, 甚至可能导致低血压及急性呼吸抑制^[7]。开始发作 15 min 内给药, 近 80% 可控制发作, >15 min 后控制率则降至 60% 左右。但同时也存在一些问题, 一是经直肠给药对非医护人员来说难以规范操作, 医护人员行灌肠又涉及患者个人隐私, 严重时可能产生后续患者心理问题; 二是患者可能存在肠道疾病或功能不全等问题, 难以灌肠。若能尽快建立静脉通道, 则首选静脉注射, 欧洲的专家共识中, 对于任何形式的儿童 SE 的初始治疗均首选静脉注射地西洋, 美国癫痫学会在 2016 年发布的 SE 循证医学指南中将静脉注射地西洋作为 CSE 的一线治疗, 用法为 0.15~0.2 mg/kg, 最多不超过 10 mg^[8], 如果在静脉注射或经直肠给药后癫痫发作持续, 则 10 min 后加用第 2 次剂量, 但必须通过静脉给药^[9]。近年来, 经自动注射器(AI)肌内注射(肌注)是地西洋使用的新尝试, SE 发作时 AI 可股外侧肌给药, 有研究表明地西洋经 AI 肌注给药的总体生物利用度比直肠高 14%, 血药浓度也更高, 且无呼吸抑制的发生^[10], 经系统培训后家属也可规范使用, 更加快速方便易行, 是值得推广的方式。

1.2 劳拉西洋(lorazepam) 劳拉西洋的脂溶性小于地西洋, 11 min 内可达到有效血药浓度, 其清除半衰期约为 7~21 h。过去认为静脉注射劳拉西洋在中止 SE 发作上有着比静脉注射地西洋具有更好的疗效, 且副作用的发生率更低^[11], 而在近年发布的一项随机对照试验 meta 分析中, 证实了二者无论是单独使用, 或是加用其他药物后, 在中止癫痫发作上的作用相同, 同时二者在产生呼吸抑制、低血压等不良事件方面的差异无统计意义^[12]。美国癫痫学会的 SE 循证医学指南的推荐初始治疗中, 静脉注射劳拉西洋为首选治疗之一, 用法为静脉注射 0.1 mg/kg, 1~2 mg/min, 单次最大剂量 4 mg, 可重复使用一次。但是, 劳拉西洋的院外使用条件较苛刻, 只有通过静脉给药才能快速起效, 且药剂需冷藏保存, 不然其半衰期会缩减, 导致其急救应用受到限制, 且我国目前多数地方仍缺少劳拉西洋针剂, 急救中的广泛使用较为困难。

1.3 咪达唑仑(midazolam) 咪达唑仑是唯一水溶性的 BDZs, 通常可静脉推注、滴注, 肌内注射, 或经口、鼻黏膜给药。肌肉组织的吸收快速而完全, 生物利用度为 91%, 20 min 可达最大血药浓度, 清除半衰期约为 0.8~2.8 h。经直肠给药的生物利用度差, 故不推荐此方式。在一项院前快速抗惊厥药物治疗实验(RAMPART)中证明, 肌注咪达唑仑至少与静脉注射劳拉西洋一样有效, 一致性超过 90%, 且在该 RAMPART 随后的治疗效果统计中, 控制率分别为 83.9%、76.2%^[13]。而且在后续中患者需行气管插管以及癫痫复发的情况差异无统计意义。肌注咪达唑仑同样是美国癫痫学会的 SE 循证医学指南的首选, 用法为肌注, 患者体重 >40 kg 时为 10 mg, 患者体重为 13~40 kg 时为 5 mg。有研究表明经口腔内给予咪达唑仑与直肠内给予地西洋同样安全有效, 不良反应小甚至无副作用^[14]。也有研究发现给予咪达唑仑喷鼻的有效性与其经直肠给予地西洋相当^[15], 可能是因为鼻腔后部与颅内之间相通且无血脑屏障, 药物易吸收进脑内, 同时避免了肝脏首过清除效应。由于咪达唑仑口服或鼻内给药的吸收时间和速率与地西洋肠内给药没有显著差异甚至更快, 因此需选择口服或经鼻给咪达唑仑作为直肠地西洋的有效替代是合理的, 尤其是应用于成人 CSE 的治疗。

到目前为止, 并没有足够的研究证明以上三种 BDZs 及不同的给药方式谁是绝对的优选, 但是再未建立静脉通道的情况下, 肌注咪达唑仑具有明显的便易性; 亦没有确凿的证据支持使用 BDZs 以外的抗癫痫药物作为一线治疗有效, 如果患者有使用 BDZs 禁忌证, 或使用后无效才考虑后续其他非 BDZs 的 AEDs。

2 二线治疗

在给予 CSE 患者一线治疗后 20 min 进行再评估, 未控制发作的患者需开始行二线治疗, 常用的 AEDs 有苯妥英钠、磷苯妥英、苯巴比妥、丙戊酸、左乙拉西坦、拉考沙胺等。

2.1 苯妥英(phenytoin) 静脉注射苯妥英负荷量一直是对 BDZs 耐药 SE 患者的经典治疗方案, 指南中通常推荐其与静脉注射地西洋同时进行, 但临床研究从未显示苯妥英相比其他抗癫痫药物有更好的疗效。苯妥英的半衰期为 7~42 h, 有效血药浓度为 10~20 mg/L, 主要在肝脏代谢。但是静脉注射苯妥英的负荷剂量复杂且耗时, 同时伴随有紫手套综合征、严重低血压和心律失常等不良事件。而且也有研究的表明, 苯妥英的疗效低于丙戊酸、苯巴比妥和左乙拉西坦等 AEDs, 尽管结果不是很显著^[16]。

2.2 苯巴比妥(phenobarbital) 苯巴比妥是目前在临床应用最久的 AEDs, 有 95% 以上的生物利用度, 药物作用时间长, 半衰期约为 72~144 h, 但起效慢, 静脉注射亦需 15 min 起效, 2~18 h 血药浓度达峰值^[17]。但目前苯巴比妥在国外已少用, 有研究证明其与低血压、心律失常和呼吸抑制等不良反应明确相关^[18]。一项研究前瞻性地比较了儿童使用低剂量苯巴比妥的疗效, 结果显示静脉注射苯巴比妥终止癫痫的成功率为 77%, 而静脉注射丙戊酸钠的患者这一比例为 90%^[19], 其疗

效并不高于丙戊酸钠。

2.3 左乙拉西坦(levetiracetam) 左乙拉西坦半衰期为7 h, 蛋白结合率<10%,呈线性代谢,经过酶水解成为一种非活性代谢物,几乎没有药物间相互作用。研究发现,左乙拉西坦与劳拉西泮在中止SE发作上几乎同样有效:左乙拉西坦组与控制率为76.3%,劳拉西泮组的控制率为75.6%,且与劳拉西泮组相比,左乙拉西坦组的低血压发生率更低,要求建立人工气道行呼吸支持的概率也更低^[20]。国外的一项开放随机对照试验中,对比了在儿童患者中在BDZ一线治疗后使用左乙拉西坦和苯妥英的结果。左乙拉西坦组有60%的儿童中止癫痫发作,苯妥英组为50%,且没有严重的不良反应发生^[21]。

2.4 丙戊酸(valproic acid) 丙戊酸是一种短链脂肪酸,虽然它并非GABA激动剂,但仍对GABA_A受体产生间接影响,负荷量为40 mg/kg,可在数分钟内达到最大血药浓度,半衰期为12 h,无镇静作用,有良好的心血管和呼吸耐受性,不良事件发生率<10%,主要是头晕、血小板减少和轻度低血压^[22],在一项于已确诊为SE的成人患者中进行的Ⅲ级研究中,丙戊酸组与控制率为78%,苯妥英组与控制率为71%,其结果无统计学差异^[23]。一项治疗SE的随机试验表明左乙拉西坦组中有47%患者中止了SE且意识水平有所改善,磷苯妥英组为45%,丙戊酸组为46%^[24]。磷苯妥英组低血压和插管的发生率略高,左乙拉西坦组死亡率略高,但这些差异均不显著。

2014年的一项meta分析中报告了在确诊SE的患者中二线治疗的疗效结果:苯妥英组中止SE的疗效约50%,丙戊酸组约75%,苯巴比妥组约73%,左乙拉西坦组约68%,上述AEDs均对治疗SE有效,但没有明确的结果表明一种药物优于另一种药物^[25]。同时有研究表明,拉考沙胺在二线治疗中的疗效及安全性与丙戊酸钠基本相当^[26]。一项Meta分析结果表明:使用左乙拉西坦、苯妥英或丙戊酸,在临床实验中SE控制率和住院死亡率均无显著差异^[27]。AEDs的疗效有着明显的衰减,在成人患者中,第二次给予AEDs的疗效不如第一次给予标准AEDs治疗的疗效,而第三次给药的疗效则又明显不如第二次的疗效^[9]。

3 三线治疗

在惊厥发作或脑电图痫性放电后使用了足够剂量的一、二线抗SE药物治疗40 min仍无法终止惊厥发作或脑电图痫性放电时,称为难治性癫痫持续状态(refractory status epilepticus, RSE)。此时需转入重症监护室进行救治,需要持续监测患者脑电变化,与气管插管或机械通气,而药物方面均没有明确的证据来指导治疗,现主要是持续输注静脉麻醉剂如:咪达唑仑、异丙酚、戊巴比妥。在早年的研究中它们的疗效差距不大且均存在各自的副作用:咪达唑仑可能会出现快速抗药反应,需要逐渐增加剂量^[28]。戊巴比妥类的使用与更长时间的机械通气相关^[29],异丙酚则是存在异丙酚输注综合征,主要表现为循环衰竭、乳酸酸中毒、横纹肌溶解及高脂血症。

氯胺酮(ketamine)最近已成为传统静脉麻醉剂的替代品,可通过口服或静脉给药,它是一种N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-

methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA受体)拮抗剂,有动物研究表明,GABA_A受体转运的变化可能是重复一线治疗失败的原因之一,而随着癫痫发作时间的延长,NMDA受体拮抗剂可能会相对更加有效^[30],在一、二线治疗的疗效均有在重复用药后减弱的情况下,氯胺酮是值得尝试的方向。一项meta分析结果显示,约57%的成年RSE患者在使用氯胺酮可能得到控制^[31]。虽然氯胺酮起效较快,且在RSE的救治中相对安全,但也仍存在产生颅内压升高、眼压升高、心律失常、呼吸抑制和神经毒性等不良事件的情况。

4 其他治疗

当使用麻醉药物治疗SE,包括麻醉剂维持或减量过程的时间超过24 h仍无法终止惊厥发作或脑电图性放电无法终止,或者复发时,定义其为超级难治性癫痫持续状态(super-RSE, SRSE)。在SRSE的救治流程中,除了立即静脉输注麻醉药物外,建立相应生命支持与器官保护也同样重要:长时间持续的惊厥将导致不可逆的脑损伤和重要脏器功能损伤。托吡酯(topiramate)是目前一种新的选择,托吡酯为GABA_A受体介导的变构调节剂,可抑制钠电流,增强钾通道传导,抑制I型钙通道,降低谷氨酸的传递^[32],目前托吡酯已有成功应用于临床治疗SRSE的案例^[33]。SRSE进展凶险,目前还进行了诸多的非药物治疗的尝试,如重复性经颅磁刺激、低温治疗、生酮饮食等,均有不同程度的效果。

5 结语

对于SE的控制仍然以药物治疗为主,一线治疗里咪达唑仑较地西洋及劳拉西泮有着更好的应用前景,而咪达唑仑可经口腔或鼻腔给药,且作用效果相当,作为首选的潜力巨大。二线治疗方案中目前没有明确的证据表明谁是绝对的优选,需要进一步的试验及临床实践探索。三线治疗中仍以麻醉剂为主,不良反应复杂。在三线治疗后对于SRSE的治疗仍留有较大空白。目前的文献表明,在提早治疗时间上仍有着很大的改善空间,特别是在院前急救上,对已患有癫痫疾病的患者制定广泛适应的抢救计划可提早治疗时间,尽早控制SE发作,从而改善预后及结局。

参考文献

- [1] Kämpfi L, Mustonen H, Soynila S. Factors related to delays in pre-hospital management of status epilepticus [J]. Neurocrit Care, 2015, 22(1): 93-104.
- [2] Lv RJ, Wang Q, Cui T, et al. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: a meta-analysis [J]. Epilepsy Res, 2017, 136: 12-17.
- [3] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus [J]. Epilepsia, 2015, 56(10): 1515-1523.
- [4] Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus [J]. Neurocrit Care, 2012, 17

- (1): 3-23.
- [5] Gaínza-Lein M, Fernández IS, Jackson M, et al. Association of time to treatment with short-term outcomes for pediatric patients with refractory convulsive status epilepticus[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(4): 410-418.
- [6] Sánchez Fernández I, Abend NS, Agadi S, et al. Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children[J]. *Neurology*, 2015, 84(23): 2304-2311.
- [7] Thakker A, Shanbag P. A randomized controlled trial of intranasal-midazolam versus intravenous-diazepam for acute childhood seizures [J]. *J Neurol*, 2013, 260(2): 470-474.
- [8] Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the American epilepsy society[J]. *Epilepsy Curr*, 2016, 16(1): 48-61.
- [9] Osborne A, Taylor L, Reuber M, et al. Pre-hospital care after a seizure: evidence base and United Kingdom management guidelines [J]. *Seizure*, 2015, 24: 82-87.
- [10] Lamson MJ, Sitki-Green D, Wannarka GL, et al. Pharmacokinetics of diazepam administered intramuscularly by autoinjector versus rectal gel in healthy subjects: a phase I, randomized, open-label, single-dose, crossover, single-centre study[J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(8): 585-597.
- [11] Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(9): 631-637.
- [12] Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S, et al. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 64(Pt A): 29-36.
- [13] Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(7): 591-600.
- [14] Nakken KO, Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus[J]. *Acta Neurol Scand*, 2011, 124(2): 99-103.
- [15] de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G, et al. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(3): 478-482.
- [16] Chamberlain JM, Okada P, Holsti M, et al. Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(16): 1652-1660.
- [17] Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future[J]. *Epilepsia*, 2012, 53 Suppl 8: 40-46.
- [18] Trinka E. What is the relative value of the standard anticonvulsants: Phenytoin and fosphenytoin, phenobarbital, valproate, and levetiracetam? [J]. *Epilepsia*, 2009, 50 Suppl 12: 40-43.
- [19] Malamiri RA, Ghaempanah M, Khosroshahi N, et al. Efficacy and safety of intravenous sodium valproate versus phenobarbital in controlling convulsive status epilepticus and acute prolonged convulsive seizures in children: a randomised trial[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(5): 536-541.
- [20] Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study [J]. *J Neurol*, 2012, 259(4): 645-648.
- [21] Dalziel SR, Borland ML, Furyk J, et al. Levetiracetam versus phenytoin for second-line treatment of convulsive status epilepticus in children (ConSEPT): an open-label, multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10186): 2135-2145.
- [22] Trinka E, Höfler J, Zerbs A, et al. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review[J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(7): 623-639.
- [23] Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Eftekhari P, et al. Sodium valproate compared to phenytoin in treatment of status epilepticus[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(5): e00951.
- [24] Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, et al. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(22): 2103-2113.
- [25] Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies [J]. *Seizure*, 2014, 23(3): 167-174.
- [26] Misra UK, Dubey D, Kalita J. Comparison of lacosamide versus sodium valproate in status epilepticus: a pilot study[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 76: 110-113.
- [27] Chu SS, Wang HJ, Zhu LN, et al. Therapeutic effect of intravenous levetiracetam in status epilepticus: a meta-analysis and systematic review[J]. *Seizure*, 2020, 74: 49-55.
- [28] Hocker S, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Refractory status epilepticus: new insights in presentation, treatment, and outcome [J]. *Neurol Res*, 2013, 35(2): 163-168.
- [29] Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémot S, et al. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 14(1): 4-10.
- [30] Fernández IS, Goodkin HP, Scott RC. Pathophysiology of convulsive status epilepticus[J]. *Seizure*, 2019, 68: 16-21.
- [31] Zeiler FA, Teitelbaum J, Gillman LM, et al. NMDA antagonists for refractory seizures[J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20(3): 502-513.
- [32] Loddenkemper T, Goodkin HP. Treatment of pediatric status epilepticus[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2011, 13(6): 560-573.
- [33] Brigo F, Bragazzi NL, Igwe SC, et al. Topiramate in the treatment of generalized convulsive status epilepticus in adults: a systematic review with individual patient data analysis [J]. *Drugs*, 2017, 77(1): 67-74.

收稿日期:2021-12-15 修回日期:2022-01-25 编辑:石嘉莹