



이 정 화

이화여자대학교 의과대학 응급 중환자진료과, 신경과학교실

Optimal treatment of status epilepticus

Jung Hwa Lee, MD

Department of Critical Care Medicine & Neurology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Status epilepticus (SE) is a common neurological emergency with considerable associated health-care costs, significant morbidity, and high risk of mortality. The definition of status epilepticus as a prolonged seizure or a series of seizures with incomplete return to baseline had been considered to establish a more practical definition to guide management. 2015, the International League Against Epilepsy (ILAE) has proposed new definition of SE. It is as follows: 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. Non convulsive status epilepticus is also increasingly identified in the inpatient setting as the use of extended electroencephalography monitoring becomes more common place. However, the optimal pharmacologic treatment for status epilepticus is unclear. Recent guidelines on the treatment of status epilepticus from the Neurocritical Care Society in 2012 and the American Epilepsy Society in 2016 highlight areas of consensus in the treatment of status epilepticus as well as areas of uncertainty. The TRENDs (Treatment of Recurrent Electrographic Nonconvulsive Seizures) trial is the first prospective randomized clinical trial to evaluate the efficacy of IV antiseizure medications in controlling nonconvulsive seizures on continuous EEG. Autoimmune encephalitis is an increasingly recognized cause of new-onset seizures or status epilepticus. Rapid and appropriate treatment can influence patient prognosis and alleviate additional neuronal injury. For convulsive status epilepticus, there is reasonable consensus on the initial steps. There is less agreement about the management of nonconvulsive status epilepticus. In this review, we will discuss the recent advances in treatment of SE including recently proposed treatment guideline of SE. In addition, I want to discuss about the tailored and individualized treatment strategies considering four axes of new classification of SE such as semiology, etiology, EEG correlates and patients factors including age, underlying disease and specific conditions such as pregnancy for optimal treatment of SE.

Key Words: Status epilepticus, Treatment, Refractory status epilepticus

서론

뇌전증 지속상태(status epilepticus, SE)는 일반적으로 뇌전증 발작이 자기한정 에피소드(self-limiting episode)로

대부분 수 분 이내에 저절로 멈추고 발작 후 일정기간 불응기를 보이며 회복하는 것과는 다르게 발작이 지속되거나 의식 회복이 없이 발작이 반복하는 상태이다. 따라서 SE의 병태생리는 일반적인 단일발작과는 달리 자기한정 기능이 소실된 상태로 보아야 하며, 따라서 원인질환, 치료, 예후 등에서도 SE만의 다른 특성이 있다. 또한 SE는 의식 변화나 뇌의 신경학적인 결손 또는 생리적, 생화학적인 변화를 가져오며 그 결과로 뇌손상이나 사망에 이를 수도 있어 신경계 응급질환이다. 따라서 환자 상태에 대한 빠르고 정확한 판단과 처치가 필요하며 초기의 신속한 경련조절이 환

Jung Hwa Lee, MD

Department of Critical Care Medicine & Neurology, Ewha Womans University College of Medicine, 1071 Anyangcheon Rd, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

Tel: +82-2-2650-5589 Fax: +82-2-2650-5366

Email: jhlee116@ewha.ac.kr, sleepilepsy@gmail.com

자의 예후에 큰 영향을 미치게 된다. 2016년 발표된 미국 뇌전증 협회의 경련성 뇌전증 지속상태 치료 지침을 포함하여 현재까지 발표된 뇌전증 지속상태의 치료관련 연구들을 정리하고 최근 바뀌고 있는 치료 동향에 대해 살펴보고 록 한다. 또한 신속하고 효과적인 치료를 위해 뇌전증 지속상태의 병인(etiology)과 환자요인(나이, 임신, 기저질환, 뇌과소견 등)을 고려한 적절한 환자 맞춤 치료에 대하여 고찰해보고자 한다.

본 론

1. 뇌전증 지속상태의 정의와 분류

뇌전증 지속상태에 대한 정의, 진단 및 분류에 대해 바른 이해가 선행되어야 적절한 치료 결정의 시작이 되므로 정의와 분류부터 살펴 보고자한다. 국제 뇌전증 퇴치연맹(International League Against Epilepsy, ILAE)은 1964년 뇌전증 발작 분류에서 뇌전증 지속상태를 ‘고착되고 지속적인 뇌전증상태를 만들기 충분한 정도로 긴 시간 동안 지속되거나 자주 반복되는 발작’(a condition characterized by an epileptic seizure that is sufficiently prolonged or repeated at sufficiently brief intervals so as to produce an unvarying and enduring epileptic condition.)으로 정의하였다.^{1,2} 이후 1981년, ‘발작이 충분히 긴 시간 동안 지속되거나 충분히 자주 반복되어 발작사이의 회복이 일어나지 않는 상태’(persists for a sufficient length of time or is repeated frequently enough that recovery between attacks does not occur)로 수정하였다.³ 그러나 ‘충분한 긴 시간’을 규정하고 있지 않아 진단과 치료에 실제적인 도움을 주지 못하였다. 이에 대하여 주류 연구들에서 충분한 시간에 대하여 ‘30분 이상 지속적인 발작’ 또는 ‘30분 이상 의식 회복

이 없이 반복하는 발작의 연속’이라고 정의하였는데 30분이라는 기준은 동물실험에서 발작파가 30분 이상 지속되면 SE에 동반하는 생리적인 요인을 배제하더라도 기능적으로나 형태학적으로 뇌의 비가역적 변화를 초래한다는 결과에 근거한다.^{4,5} 그러나 전신발작이 3분 이상 지속하는 경우가 극히 드물고 SE의 기간이 길수록 예후가 나빠지는 경과 등의 이유로 5분 이상 계속하는 발작이나 의식 회복이 없이 반복하는 2회 이상의 발작을 SE의 정의로 제안하기도 하였다.^{6,7} 그러나 전향적인 연구나 증거 없이 임상적인 필요에 의한 주장이 이루어졌고 병태 생리에 대한 지식의 제한과 임상적 신속한 치료에 대한 요구의 현실적 차이에 대하여 문제 제기가 되었다. 1999년 Lowenstein 등은 전신성 경련성 뇌전증 지속상태(Generalized convulsive SE)에 대하여 5세이상의 성인에 대하여 실무적 정의로(operational definition) ‘5분이상의 지속적인 발작 혹은 2회이상의 발작이 발작사이 완전한 의식회복없이 발생한 상태’ (“... ≥5 min of (1) continuous seizure or (2) two or more discrete seizures between which there is incomplete recovery of consciousness,”를 제안하였다.⁸ 이 시간을 적용한 실무적 정의는 임상에서 널리 받아들여져 치료지침과 응급실에서의 처치에 사용되었다. 또한, 개념적 또는 기초연구적 정의로 ILAE Core Group on Classification 은 ‘전형적인 전신성 강직 간대 발작종료에 관여하는 정상적인 인자의 부전상태’ (Generalized, convulsive status epilepticus refers to a condition in which there is failure of the “normal” factors that serve to terminate a typical GTCS(generalized tonic-clonic seizures)’라고 제안하였다.⁹ 전신성 경련성 뇌전증 지속상태(Generalized convulsive SE)의 개념적, 실용적인 정의에 차이가 있다. 그러나 연구와 치료가이드에 실제 사용되고 있지만 다른 형태의 뇌전증 지속상태에서는 구체적인 정의가 제시되지 않

표 1. 2015년 ILAE Task Forces on Classification of Status Epilepticus에서 제시한 뇌전증 지속상태의 유형에 따른 실무적 차원의 시간 정의

Operational dimensions with t1 indicating the time that emergency treatment of SE should be started and t2 indicating the time at which long-term consequences may be expected		
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	Unknown

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

표 2. 2015년 ILAE Task Forces on Classification of Status Epilepticus에서 제시한 뇌전증 지속상태의 분류

A. 제1축 발작증후(semiology)

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

(B) Without prominent motor symptoms (i.e., nonconvulsive 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

B. 제2축 원인 (Etiology)

Axis 2: Etiology of status epilepticus

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)

Currently indeterminate conditions (or "boundary syndromes")

- Epileptic encephalopathies
- Coma with nonevolving epileptiform EEG pattern
- A Behavioral disturbance (e.g., psychosis) in patients with epilepsy
- Acute confusional states, (e.g., delirium) with epileptiform EEG patterns
- Lateralized and generalized periodic discharges with monotonous appearance are not considered as evolving EEG patterns

고 있었다. 이에 대하여 2015년 ILAE Task Forces on Classification of Status Epilepticus는 비경련성 뇌전증 지속상태(Nonconvulsive SE)를 포함한 다양한 임상표현형을

C. 제3축 뇌파상관성 (EEG correlates)

Axis3: Electroencephalographic correlates

- 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

D. 제4축 연령 (Age)

Axis 4: SE in selected electroclinical syndromes according to age

- SE occurring in neonatal and infantile-onset epilepsy syndromes
 - Tonic status (e.g., in Ohtahara syndrome or West syndrome)
 - Myoclonic status in Dravet syndrome
 - Focal status
 - Febrile SE
- SE occurring mainly in childhood and adolescence
 - Autonomic SE in early-onset benign childhood occipital epilepsy (Panayiotopoulos syndrome) NCSE in specific childhood epilepsy syndromes and etiologies (e.g., Ring chromosome 20 and other karyotype abnormalities, Angelman syndrome, epilepsy with myoclonic-atonic seizures, other childhood myoclonic encephalopathies)
 - Tonic status in Lennox-Gastaut syndrome
 - Myoclonic status in progressive myoclonus epilepsies
 - Electrical status epilepticus in slow wave sleep (ESES)
 - Aphasic status in Landau-Kleffner syndrome
- SE occurring mainly in adolescence and adulthood
 - Myoclonic status in juvenile myoclonic epilepsy
 - Absence status in juvenile absence epilepsy
 - Myoclonic status in Down syndrome
- SE occurring mainly in the elderly
 - Myoclonic status in Alzheimer's disease
 - Nonconvulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease
 - De novo (or relapsing) absence status of later life

These forms of SE may be encountered prevalently in some age groups, but not exclusively.

포괄하며 병태생리에 대한 지식에 기초하여 임상에서의 치료결정 시점과 역학 및 임상연구에 적용할 수 있는 뇌전증 지속상태의 정의와 분류에 대한 보고서를 발표하였다.¹⁰ 이에 따르면 '뇌전증 지속상태는 발작종료기전 혹은 기전개시의 실패로 인해 (t1: 비정상적으로 발작이 지속되는 시간 "abnormally prolonged seizure.") 비정상적으로 발작이 지속되는 상태이며 발작의 종류와 지속시간에 따라 (t2: 이차적 손상에 의한 장기적인 결과를 초래하는 시간" time on-

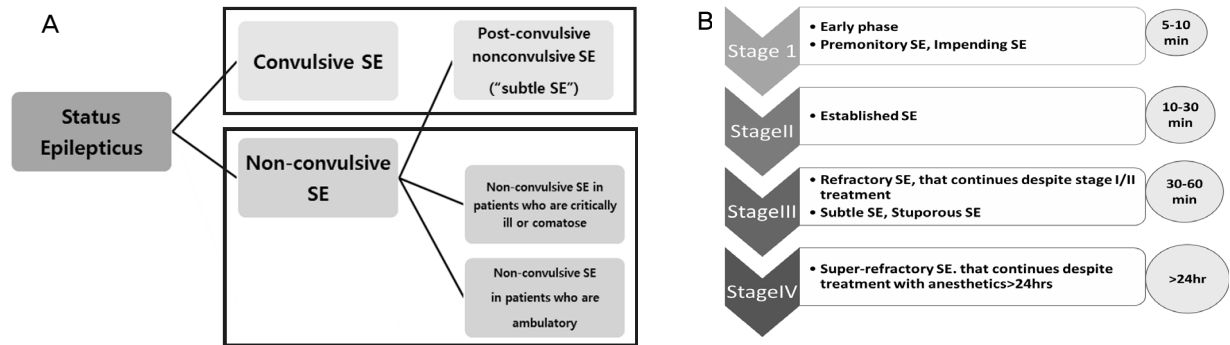


그림 1. (A) 뇌전증 지속상태의 임상적 관점에서의 단순한 분류(Simplified clinical framework for Status Epilepticus). (B) 뇌전증 지속상태의 시간경과 및 치료반응에 따른 임상분류(Clinical course of status epilepticus).¹²

going seizure activity beyond which there is a risk of long-term consequences”) 신경세포사망, 신경세포손상, 신경망의 변화를 포함한 장기적인 결과를 초래할 수 있는 상태이다. 아직까지 이 두가지 실무적인 시간정의에 대한 근거는 부족한 상태이다. 향후 이에 대한 연구와 근거가 축적되어야 실무적 차원의 정의가 확립될 수 있을 것으로 보인다(표 1).

뇌전증 지속상태에 대한 발병연령, 병인, 발작 중후, 뇌파, 지속시간, 치료에 대한 반응 등 다양한 인자에 의한 분류법이 제안되었으나 흔히 사용되는 분류법은 임상양상을 바탕으로 경련성 운동의 유무와 초점성과 전신성으로 이분하는 체계이다. 2015년 ILAE Task Forces on Classification of Status Epilepticus에서 제안한 공식적인 분류법을 살펴보면 발작중후, 병인, 뇌파소견, 연령의 네가지 축으로 구성된 다축 체계로 이루어진다. 제1축은 발작중후에 따른 분류로 두드러지는 운동증상의 유무와 의식손상의 정도에 따라 나누며 제2축은 병인, 제3축은 뇌파의 소견, 제4축은 발생연령에 따라서 분류하였다(표 2).

뇌전증 지속상태는 단일질환이 아니며 수 많은 형태와 다양한 병인, 각각 다른 환자 요인 등에 의하여 나타나는 임상적 양상이 달라 모든 뇌전증 지속상태를 획일적 알고리즘으로 치료하는 것은 불가능하다. 따라서 치료적 관점에서 쉽게 적용하여 사용할 수 있는 분류법도 제시되고 있는데 다음과 같이 단순하게 분류를 시도하여 이에 따라 치료 알고리즘을 결정하려는 시도도 있다.¹¹ 경련성 뇌전증 지속상태가 지속될수록 우리 몸은 점점 강한 경련성 운동을 만들어 내지 못하여 그 활동성이 감소하여 움직임이 거의 없어지고 얼굴, 안진, 사지말단에만 경미하게 남게 되고 혼수상태가 지속되는 미세한 뇌전증 지속상태로("subtle

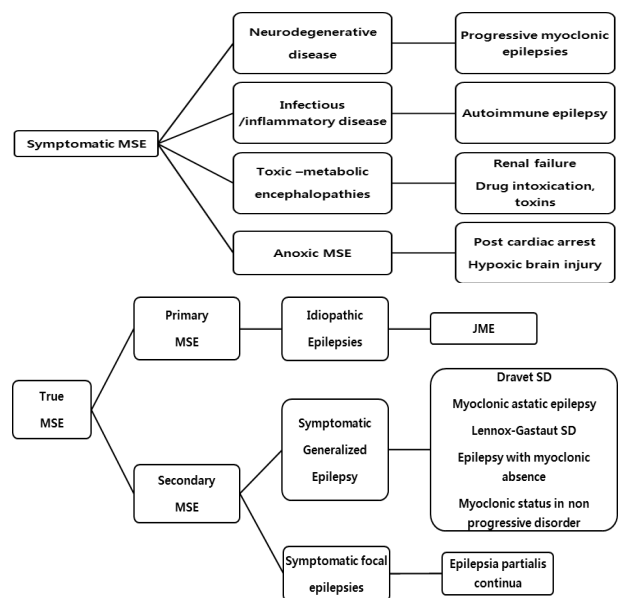


그림 2. 근간대 뇌전증 지속상태의 분류(Classification of Myoclonic Status Epilepticus)

SE”: post-convulsive nonconvulsive status epilepticus) 될 수 있다. 이 경우, 경련성 뇌전증 지속상태의 연속상태로 이로 인한 지속적 뇌손상의 연장선상에 있다고 보며 경련성 뇌전증 지속상태와 동일한 치료알고리즘을 적용해야 한다. (그림1.A 위 상자) 또 다른 분류로는 치료에 대한 반응에 따른 지속시간에 따라 1차약제인 벤조디아제핀과 적절한 2차약제의 투여 후에도 지속되는 뇌전증 지속상태의 경우 난치성 뇌전증 지속상태(Refractory status epilepticus)로 분류하고 정맥내 마취제 투약에도 불구하고 24시간 이상 발작이 조절되지 않는 경우 초난치성 뇌전증 지속상태(Super-refractory status epilepticus)로 분류하기도 한다(그림1.B).

근간대 뇌전증 지속상태(Myoclonic status epilepticus, MSE)의 경우는 그 원인에 따라 매우 다른 임상적 경과와 예후, 뇌파소견 및 치료방침 등이 다르다. Gastaut에 의해서 뇌전증 환자에서 관찰되는 “true MSE”와 다른 질환의 증상으로 나타나게 되는 “acquired MSE”로 처음 분류되었고¹³ 이후 true MSE는 그 기저원인에 따라 세분화된 분류가 이루어졌다(그림 2).¹⁴ 청소년 근간대 뇌전증 (Juvenile myoclonic epilepsy)과 같은 특발성 전신성 뇌전증에서 발생하는 일차적 근간대 뇌전증 지속상태(primary MSE)는 의식이 유지되고 양성적인 경과를 보이며 뇌파의 배경파가 대부분 정상이다. 증상성 뇌전증(symptomatic epilepsy)에서 나타나는 이차적 근간대 뇌전증 지속상태(secondary MSE)는 의식 혼미를 보일 수 있고 뇌파는 기저질환에 따라 비정상적인 배경파를 보이며 약물에 반응하지만 재발되는 경우가 있고 다른 신경학적 결손이 동반될 수 있다. 뇌전증이 아닌 다른 질환에 의해 심한 뇌병증이 발생되어 생기는 증상성 근간대 뇌전증 지속상태(symptomatic MSE)의 경우에는 약물, 요독증, 대사성 원인 등에 의해 발생되며 이 경우에는 양성적인 경과를 보이나 뇌염(Autoimmune encephalitis, Subacute sclerosing panencephalitis(SSPE), 유전성을 포함한 퇴행성 질환(Progressive myoclonus epilepsies (PME), Alzheimer disease, Wilson disease, Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) 등)에 의한 경우에는 기저질환의 경과와 진행 정도에 따라 다른 예후를 보인다. 특히 심정지후 또는 저산소성 뇌손상후 발생하는 무산소성 근간대 뇌전증 지속상태(Anoxic MSE)는 약물에 대한 반응이 불량하고 회복할 가능성이 10% 미만으로 매우 불량한 것으로 알려졌으나 저체온치료를 적용하기 시작하면서, 심정지 후 전신 근간대 발작이 지속적이라 하더라도, 저체온치료 후에 비교적 양호한 예후를 보이는 경우가 있으며, 뇌파에서 다극파(polyspike)와 근간대 발작(myoclonic jerk)에 의한 근잡파(EMG artifact) 사이에 관찰되는 배경파는 대개 매우 낮은 진폭을 보이는 “flat”한 특징을 보인다. 또한 최근에는 근간대 발작의 임상양상(분포 영역과 동기성)에 따라 일부 유형 (type of MSE)에서는 나은 예후를 보일 수도 있다는 연구가 발표되었다.¹⁵

2. 뇌전증 지속상태의 병태생리

병태생리에 대한 이해가 치료의 시점과 목표에 설정에 중요한 영향을 미치므로 이에 대해 살펴보겠다. 아직까지 뇌전증 지속상태의 병태생리가 완전히 밝혀 지지 않았다,

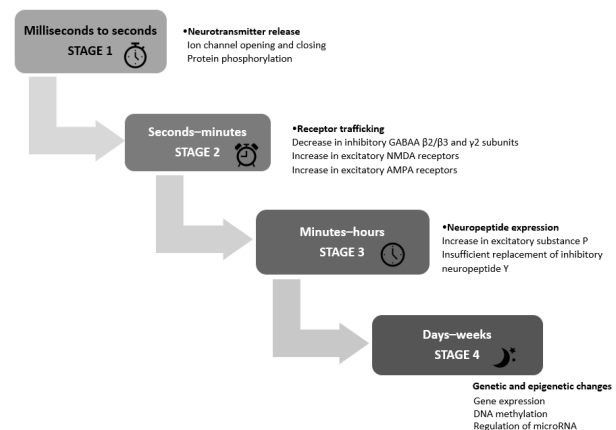


그림 3. Cascade of mechanisms involved in the transition of a single seizure to status epilepticus.

그러나 수많은 분자생물학적 과정이 관여될 것으로 보인다. 그 동안 동물 실험 연구들에서 뇌전증 발작이 비정상적으로 종료되지 않아 뇌전증 지속상태로 빠지는 기전을 일부 밝혀냈는데 발작이 지속되면서 비정상적인 대뇌 흥분의 과도한 증가와 대뇌 억제기전의 소실로 설명하고 있다. 이러한 일련의 부적응적 변화로 인하여 단일 발작이 뇌전증 지속상태로 발전되게 되며 스스로 지속되는 상태를 만든다는 근거들이 제시되었다.¹⁶⁻¹⁷ 발작이 시작되면 수초이내 신경전달물질이 분비되고 이온채널이 열리고 닫히게 되고 단백질의 인산화가 지속적인 발작이 일어나는 상태가 되도록 하는데 관여하게 된다.¹⁸ 이러한 분자생물학적 변화는 수용체의 밀배(trafficking)라는 과정으로 이어지는데 신경 연결내 GABA수용체의 내측화(internalization)가 일어나고 흥분성 글루탄산염 수용체의 발현은 증가하게 된다. 이는 항 뇌전증 약제의 효과를 감소시키게 되고 난치성 SE로 발전하게 한다. 특히 억제성 GABA A수용체의 β 2/ β 3 and γ 2 receptor subunits이 감소하게 되고 흥분성 NMDA와 AMPA수용체의 증가가 일어난다. 뇌전증 지속상태가 길어질수록 뚜렷해진다(그림 3).^{19,20} 이후 수분 수시간에 걸쳐서 부적응적인 변화의 연속과정으로 흥분성, 억제성 신경펩티드의 표현이 변화되어 신경의 과흥분상태를 유지하게 된다.^{21,22} 또한 수일에서 수주이후에는 유전자의 표현과 DNA methylation등에도 변화가 일어나는 것이 동물실험에서 확인되었다.²³⁻²⁵ 뿐만 아니라 사람과 동물연구에서 경련성과 비경련성 뇌전증 지속상태 후 신경세포의 손상(neuronal injury)과 괴사(necrosis) 세포 자멸(Apoptosis), 미토콘드리아의 기능 이상 등이 보고되었다.²⁶⁻³²

표 3. 뇌전증 지속상태 중증도 점수 Status Epilepticus Severity Score (STESS)

	Features	STESS
Consciousness	Alert or somnolent/confused	0
	Stuporous or comatose	1
Worst seizure type	Simple-partial, complex-partial, absence, myoclonic*	0
	Generalized-convulsive	1
	Nonconvulsive status epilepticus in coma	2
Age	< 65 years	0
	≥ 65 years	2
History of previous seizures	Yes	0
	No or unknown	1
Total		0-6

*Complicating idiopathic generalized epilepsy.

3. 뇌전증 지속상태의 병인, 진단과 예후

뇌전증 지속상태의 진단기준이 명확하지 않기 때문에 의학에 대한 연구는 연구 별 편차가 크다. 또한 뇌전증 지속상태의 병인은 다양하고 복잡하다. 원격성 뇌손상에 급성 유발요인이 더해져 나타나기도 한다. 또한 정확한 원인을 규명하지 못하는 경우도 드물지 않다.³³ 뇌전증 지속상태의 사망률 역시 원인질환과 지속시간 연령에 따라 영향을 받는다. 이러한 뇌전증 지속상태의 사망률을 신속히 예측하여 빠른 치료를 하도록 하기 위한 중증도 점수가 발표되었다(표 3).³⁴ 그러나 극소수의 연구에서 이 점수의 유용성이 확인되는데 그쳤다. 최근에는 이 점수에서 예후에 미치는 생화학적 소견과 뇌파소견 및 뇌전증 지속상태 과정중의 합병증 등의 중요한 요소들이 빠져 있어 새로운 점수체계의 수정이 필요하다는 주장도 제기되었다.³⁵

경련성 뇌전증 지속상태와는 다르게 비경련성 뇌전증 지속상태는 뚜렷한 운동증상이 동반되지 않고 그 증상이 비특이적인 경우가 많아 진단이 어렵다. 갑자기 발생한 의식저하 또는 동요, 국소적 움찔거림이나 안진, 입맛 다짐 같은 자동증이 동반된 의식저하, 반복적으로 나타나는 실어증 또는 뚜렷한 원인 없이 갑자기 발생한 행동 변화 등의 소견을 보일 경우 비경련성 뇌전증 지속상태를 의심해 볼 수 있다. 특히 뇌내 출혈, 지주막하출혈, 감염, 외상, 뇌수술 등 급성 뇌손상이 동반된 경우 뇌전증 발작이 선행된 경우, 뇌전증의 병력 혹은 과거 증후성 뇌병변이 있는 경우에서 그 발생위험이 증가한다. 비경련성 뇌전증 지속상태의 진단에는 뇌파가 필수적인데 임상경과와 뇌파를 통한 비경련성 뇌전증 지속상태의 진단 알고리즘은 다음과 같다(그림 4, 표 4).¹¹

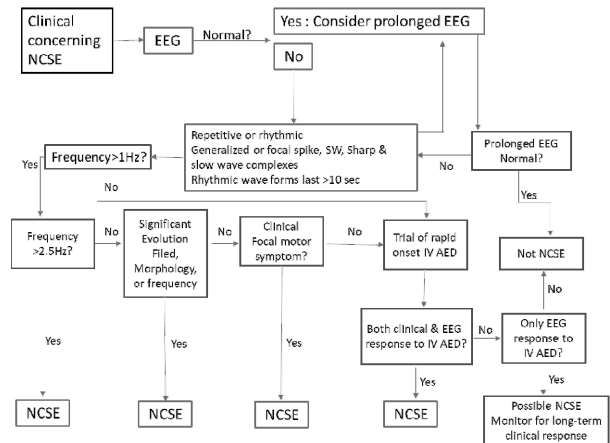


그림 4. 비경련성 뇌전증지속상태 진단 알고리즘 (Algorithm for the EEG diagnosis of NCSE)

표 4. 비경련성 뇌전증지속상태 뇌파진단기준(the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus)³⁶

Working clinical criteria for nonconvulsive status epilepticus
<i>Patients without known epileptic encephalopathy</i>
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 ^a , or
Subtle clinical ictal phenomena during the EEG patterns mentioned above, or
Typical spatiotemporal evolution ^b
<i>Patients with known epileptic encephalopathy</i>
Increase in prominence or frequency of the features mentioned above, when compared to baseline with observable change in clinical state
Improvement of clinical and EEG ^a features with IV AEDs

Modified from Kaplan (2007).

EDs, epileptiform discharges (spikes, poly spikes, sharp-waves, sharp-and-slow-wave complexes); IV AEDs:

intravenous antiepileptic drugs.

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

^b Incrementing 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 or frequency).

4. 뇌전증 지속상태의 치료

뇌전증 지속상태의 적절한 치료란 궁극적으로 신속하고 효과적이면서 동시에 안전한 경련의 중단이라고 하겠다. 그러나 경련성 뇌전증 지속상태에서조차 필요한 무작위 대조 임상연구(randomized controlled clinical trials, RCT)가 매우 적어 치료 알고리즘 역시 많은 부분 전문가 의견(expert opinion)에 의존하고 있다. 뇌전증 지속상태는 경련 시간이 길어질수록 약물저항성이 생기고 신경손상이 발

생하기 때문에 빨리 치료를 시작할수록 치료 효과와 예후가 좋아진다.^{37,38} 따라서 뇌전증 지속상태가 확인되면 지체 없이 치료를 시작해야 한다. 이러한 이유로 내원 전 처치의 중요성이 대두되었고^{39,40} Rapid Anticonvulsant Medications Prior to Arrival Trial (RAMPART) 연구가 이루어졌는데 무작위 대조시험으로, 내원 전 정맥 내 lorazepam 투여와 midazolam의 근육 내 주사를 비교한 연구로, 근육 내 midazolam 투여가 정맥 내 lorazepam 투여만큼 발작억제에 효과적이고 안전하였다.⁴¹ 병원도착 후 뇌전증 지속상태 환자의 치료는 다른 의식저하의 응급상황과 마찬가지로 기도확보 및 빠른 정맥로를 확보하여 안정화시키는 것으로 시작된다(ABC: airway, breathing, and circulation). 산소를 공급하고 심전도를 모니터링하며 혈당을 체크하고 경련 유발원인에 대한 응급혈액 검사, 뇌영상검사 등을 시행한다(finger-stick glucose and screen for any immediate life-threatening causes such as meningitis and intracranial mass lesions, blood for electrolytes, hematology, and toxicology screen). 경련유발 가능한 원인검사로 전해질 이상이 있는지 확인해 야 하며 경련유발약물이나 독극물을 사용하고 있으면 끊도록 한다. 고열이 있는 경우 빠르게 교정한다. 포도당투여시에는 베르니케 뇌병증을 막기위해 포도당 투

여와 함께 티아민 정주가 필요하다.⁴² 1998 년, 시행된 이중 맹검 무작위 대조연구에 의하면, lorazepam 단독투여, phenobarbital 단독 투여, diazepam과 phenytoin 동시 투여, phenytoin 단독 투여로 네 가지 치료법을 비교하였을 때 lorazepam 투여가 phenytoin 단독 투여보다 효과적이었으며, phenobarbital 단독 투여 및 diazepam과 phenytoin 동시투여와 비교할 때 경련 조절 효과 면에서는 비슷한 결과를 보였으나, lorazepam의 정맥 내 주입이 신속하고 편리하며 경제적인 이유로 가장 널리 사용된다. 0.1 mg/kg 용량으로 2 mg/min의 속도로 8 mg까지 투여할 수 있으며 초기 4 mg 사용후 경련이 신속하게 멈추지 않는 경우 한 번 더 투여할 수 있다. 다른 이중 맹검 연구에서는 diazepam 10 mg 정맥내 주입과 lorazepam 4 mg 정맥내 주입을 비교한 결과 경련중단 효과는 비슷하였다(76% versus 89%). Lorazepam 투여 이후에는 경련이 조절되던 조절되지 않던 이차약제를 투여한다. 경련이 조절되었다 하더라도, benzodiazepines의 효과가 떨어지면 경련이 다시 발생하는 것을 막기 위해서이다. 이차약제는 정맥 내 투여가 가능하고 치료 효과 농도로 빨리 부하투여가 가능한 phenytoin/fosphenytoin, valproic acid, levetiracetam, phenobarbital 등을 고려한다. 그러나 2차약제의 선택에 대한 근거

표 5. Comparison between two treatment algorithms from the Neurocritical Care Society in 2012 and the American Epilepsy Society in 2016

Neurocritical Care Society (2012)	American Epilepsy Society (2016)	Time
Stabilize Patients (Airway, Breathing, Circulation) Finger stick glucose IV access & blood sample Emergent AED administration Benzodiazepine IV Lorazepam (0.1 mg/kg up to 4 mg) IM Midazolam (0.2 mg/kg up to 10 mg) IV diazepam (0.15 mg/kg up to 10 mg)	Stabilize Patients (Airway, Breathing, Circulation) Finger stick glucose IV access & blood sample	0-5 min
Urgent AED 5-10 minutes IV fosphenytoin/phenytoin (20 mg/kg) IV valproate sodium (20-40 mg/kg) IV phenobarbital (20 mg/kg) IV levetiracetam (1000-3000 mg) Midazolam infusion	Benzodiazepine IV Lorazepam (0.1 mg/kg up to 4 mg) IM Midazolam (0.2 mg/kg up to 10 mg) IV diazepam (0.15 mg/kg up to 10 mg)	5-20 min
Refractory status epilepticus treatments 20-60 min after second AED Midazolam (0.2 mg/kg, infusion rate of 2 mg/min) Pentobarbital (5-15 mg/kg, may give an additional 5-10 mg/kg; administer at an infusion rate ≤50mg/min) Propofol (20 mcg/kg/min with 1-2 mg/kg loading dose) Thiopental (2-7 mg/kg; administer at an infusion rate ≤50 mg/min)	Second AED IV fosphenytoin/phenytoin (20 mg/kg, maximum 1500 mg) IV valproate sodium (40 mg/kg, maximum 3000 mg/dose) IV levetiracetam (60 mg/kg, maximum 4500 mg/dose) or if none are available, IV phenobarbital(15 mg/kg) Third line therapy Repeat second line therapy or anesthetic doses of thiopental, midazolam, pentobarbital, or propofol with continuous EEG monitoring	20-40 min 40-60 min

는 대부분 전문가의견에 의존하는 실정이다, 그러나 역사적으로 Phenytoin과 prodrug인 Fosphenytoin이 가장 흔히 사용되었다. 그러나 좀더 빠르게 정주할 수 있고 저혈압 부정맥등의 부작용이 phenytoin에 비해 적어 Fosphenytoin이 더 선호된다. QT prolongation과 부정맥의 위험으로 두 약제 모두 심전도 모니터링이 필요하다. 또한 무작위 대조 연구와 메타연구 등에서 benzodiazepine-refractory convulsive status epilepticus에서 valproate sodium이 phenytoin과 동등하거나 우수한 효과를 보인다고 보고하였다.⁴³⁻⁴⁵ phenytoin/fosphenytoin을 투여 후 호전되지 않는 경우 valproic acid, phenobarbital, levetiracetam, lacosamide 등의 추가 이차 약제를 사용하는 것이나, 처음부터 phenytoin 대신에 다른 약물을 사용해도 효과가 비슷한 결과를 보인 소규모 연구들이 많이 발표되어 현재 대규모 연구가 진행되었으나 아직 결과는 발표되지 않았다(ESETT: Established Status Epilepticus Treatment Trial).⁴⁶ 2012년 Neurocritical Care Society에서 그리고 2016년 American Epilepsy Society에서 발표한 경련성 뇌전증 지속상태 치료 가이드라인을 비교해 보면 다음과 같다(표 5). 가장 큰 차이점은 2차약제의 사용시점이다. NCS가이드라인에서는 5-10분내 2차약제를 투약하도록 AES가이드라인은 20-40분내 투약하도록 권고하고 있다. 두 가이드라인 모두 phenytoin, fosphenytoin, valproate sodium, levetiracetam과 phenobarbital이 2차약제의 선택으로 제시하고 있지만 이들 중 어느 약제가 우월한지에 대한 근거는 아직 없다. 다만 AES에서는 phenobarbital의 경우 다른 약제를 사용할 수 없을 때 사용할 것을 권고하고 있는데 부작용에 대한 고려 때문으로 보인다. NCS에서는 보다 공격적인 치료로 1차 벤조디아제핀에 실패할 경우 2차약제로 정맥 midazolam의 사용을 고려사항에 포함시키고 있다. 2차약제의 투약후에도 경련 조절에 실패하는 경우에는 난치성 뇌전증 지속상태로 판단하는데 이 경우 치료 가이드라인은 더욱 그 근거가 희박한 실정이다. 두 가이드라인 모두 3차약제로 마취약제를 권고하며 투약시점은 20분에서 40분 사이이다. 두가이드라인 모두 마취약제의 조절을 위해 뇌파모니터링을 추천한다. NCS가이드라인에서는 뇌파에서 burst suppression 또는 경련파의 억제제를 마취약제의 농도보다 치료효과의 모니터링 도구로 사용하기를 권고하였다. 그러나 뇌파의 배경파로 예후를 예측하는 근거는 부족하다. 두 가이드라인 모두 지속되는 경련성 뇌전증 지속상태에 대하여 치료를 증강하는 알고리즘을 제시하고 있지만 이 가이드라인만으로 모든 환자에게 적절한 치료를

적용할 수는 없는 것이 현실이다(One size doesn't fit all). 예를 들면 경우에 따라서는 경련성 뇌전증 지속상태가 2차 약제 투약 중에도 지속되는 경우 가이드라인의 타임라인에 맞추기 위해 약제투약이 끝날 때까지 기도 확보가 안된 상태로 기관 삽관과 마취약제의 사용을 미루고 기다리는 것은 부적절한 치료가 될 수도 있기 때문이다. 반대로 환자의 경련을 멈출 수 있는 결정적 요인이나 원인에 대한 고려없이 가이드라인에 따라 경련만을 중단할 목적으로 치료를 진행할 경우 치료로 인한 합병증 등으로 나쁜 결과를 초래할 수도 있다. 또한 뇌파만으로 치료기준을 삼거나 환자의 상태에 대한 고려없이 가이드라인으로만 치료를 진행한다면 원하는 결과를 얻기 어렵다.

1 차약제를 제외한 2, 3차약제에대한 근거가 희박한 상태로 이에 대하여 좀더 자유로운 선택이 가능하도록 하는 기존의 가이드라인과는 다른 환자의 상태, 나이, 센터의 특성 등을 고려하여 좀더 다양한 선택을 예를 들면, 2차약제로 phenytoin/fosphenytoin 대신 Valproate나 levetiracetam 또는 lacosamide 등을 사용할 수 있도록 하고 3차약제로는 propofol, midazolam, thiopental, pentobarbital 등을 선택하도록 하는 프로토콜도 제안되고 있다.⁴⁷

초난치성 뇌전증지속상태(super-refractory status epilepticus)의 경우 마취약제를 적절히 사용함에도 불구하고 24시간 이후에도 경련조절에 실패한 경우 역시 증명된 치료법은 없다. 최근 다기관 임상연구에서 초난치성 뇌전증 지속상태 환자에서 brexanolone (an allosteric modulator of [gamma]-aminobutyric acid A (GABA-A) receptors)의 치료효과를 확인하고자 하였으나 위약대비 통계적으로 우월성을 입증하지 못하였다.⁴⁷ 그러나 위약과 기존의 일반적 치료(42.4%)와 비교하여 brexanolone이 43.9%의 환자에서 코마치료 중단 후 경련재발을 막는데 효과가 있었다는 보고가 있었다.⁴⁸ 그 외 초난치성 뇌전증지속상태에서 적용해 볼 수 있는 치료법은 Ketamine, Isoflurane, 비약물치료로 케톤식이, 저체온 요법, 뇌자극술 등(TMS, Transcranial magnetic stimulation; VNS, vagal nerve stimulation; ECT, electroconvulsive therapy)을 고려해 볼 수 있다.¹¹ 그러나 New-onset refractory status epilepticus (NORSE)와 같이 발병기전이 자가면역기전인 경우 또는 부종양증후군(paraneoplastic syndrome)이 연관된 경우에는 면역치료 또는 원인종양의 제거 등 원인 질환에 대한 치료가 늦지 않게 함께 이루어져야 경련조절 가능성을 높일 수 있다.

비경련성 뇌전증지속상태의 모두가 받아들이는 정의가

없기 때문에 치료에 대해서도 연구보고가 별로 없고 특별한 지침도 마련되어 있지 않다. 뇌파적 진단이 제안되었지만 이역시도 애매한 경우가 적지 않다. 따라서 환자의 임상적 상태와 과거 병력 및 항경련제에 대한 반응 등을 고려하여 진단하게 된다. 진단이 이루어지더라도 얼마나 적극적으로 치료할 것인가에 대한 의견도 임상가들 사이에서 일치하지 않는 경우가 흔하다. 경련성 뇌전증 지속상태와 다르게 생명을 위협하는 전신 기능이상을 동반하지 않아 경련성 뇌전증지속상태에 비해서는 시간개념의 적용이 조금은 여유가 있다. 하지만 비경련성 뇌전증지속상태에서도 경련이 오래 지속되면, 신경손상이 나타나기 때문에 빨리 치료해야 한다^{49,50}는 주장이 있지만 이 역시 뇌손상정도에 대하여 어떻게 해석할지도 아직은 명확하지 않다. 초기치료는 경련성 뇌전증지속상태와 마찬가지로 benzodiazepines을 사용하며, benzodiazepines에 반응이 없는 경우 추가로 이차약제를 사용한다. 이차 항경련제에 반응이 없는 경우 경련성 뇌전증지속상태와는 달리 삼차약제 치료를 시작하는 것이 아니라 다른 항경련제 추가를 고려할 수 있는데 이는 마취제사용에 의한 합병증이 환자의 예후에 더

표 6. 비경련성 뇌전증지속상태의 치료(Suggested treatment regimens for nonconvulsive status epilepticus)

Type of NCSE	Suggested treatment
Typical absence status epilepticus	PO or IV BZD, VPA ^a
de novo absence status epilepticus	PO or IV BZD, VPA
Atypical absence status epilepticus	PO or IV BZD, VPA, PHB
Simple partial status epilepticus	PO or IV BZD, VPA, PHT or LEV
Complex partial status epilepticus	PO or IV BZD, PHT, VPA or LEV IV AD only with caution and in people with an otherwise good prognosis
Subtle status epilepticus	PO or IV BZD, PHT, VPA or LEV. IV ADs (PRO, MDZ or PHB). Other options TPM, LCM, or KTM amongst others ^b
Nonconvulsive status epilepticus in coma with subtle signs of seizure activity	As above, but less aggressive treatment advocated
Nonconvulsive status epilepticus on EEG in critically ill patients without signs of seizure activity	Treatment of NCSE is unclear but can worsen prognosis and should be used cautiously

^aAll suggested treatment regimen include identification and correction of potential precipitants when possible.

^bModified from Shorvon and Ferlisi⁵⁴

AD, anesthetic drugs, BZD, benzodiazepines, IV, intravenous, KTM, ketamine, LEV, levetiracetam, MDZ, midazolam, PHB, phenobarbital, PHT, phenytoin, PRO, propofol, TOP, topiramate, VPA, valproic acid.

나쁜 영향을 끼칠 수 있기 때문이다.^{51,52} 실제 임상에서는 환자의 의식상태와 임상경과 또는 임상양상에 따라 치료의 강도를 결정하게 되며(표6) 특히 원인질환을 고려하여 결정하게 된다. 예를 들면 원인질환이 지주막하 출혈이나 자간면역 뇌염 등과 같은 급성 뇌손상이 있는 경우와 신기능저하 환자에서 항생제사용과 연관되어 발생된 경우는 치료전략이 다르게 적용될 것이기 때문이다. 특히 신기능저하 환자에서의 항생제 사용으로 인하여 발생된 비경련성뇌전증 지속상태의 경우 항경련제를 사용하여 치료한 환자군에서 원인약제의 중단과 투석만 시행한 환자군과 비교하여 환자의 호전에 큰 영향을 미치지 못했다는 결과가 보고되었다.⁵³ 최근 TRENDs (Treatment of Recurrent Electrographic Nonconvulsive Seizures) 연구에서 NCSE환자에서 lacosamide와 fosphenytoin의 효과를 비교하였다. 최초로 지속적 뇌파모니터링을 이용한 전향적인 무작위 연구로 fosphenytoin은 20 phenytoin equivalents/kg IV로 사용하였고 lacosamide는 400 mg IV로 사용하였다. 이 연구에 의하면 lacosamide가 fosphenytoin과 비교하여 경련 치료 효과와 안정성면에서 뒤지지 않는다는 결과를 보고하였다. NCSE의 치료에서 lacosamide의 2차약제로서의 효과를 입증한 결과이며 임상에서 치료 선택의 활용범위가 넓어질 것으로 기대된다.

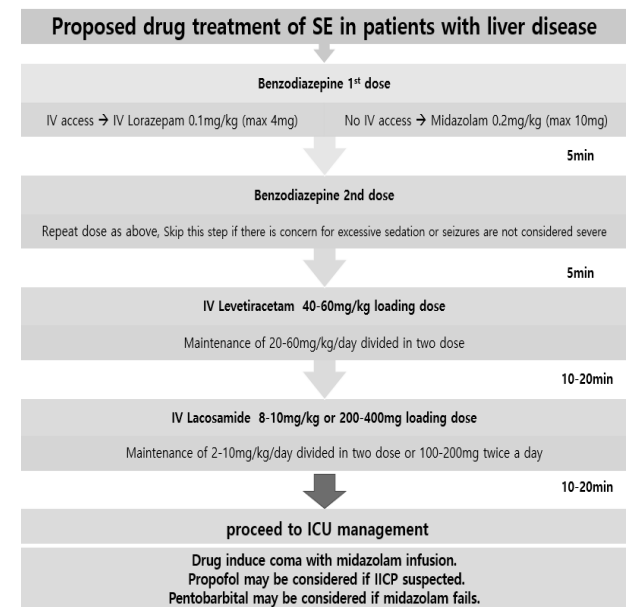


그림 5. 간질환 환자에서의 뇌전증지속상태의 치료(Proposed drug treatment algorithm of status epilepticus in patients with liver disease).

5. 특수한 상황에서의 치료

Status epilepticus의 경우 특수한 환자요인을 고려해야

표 7. 자가면역 뇌염의 치료(Treatment regimens of Autoimmune encephalitis)

Treatment	Regimen
First-line Immunotherapy	
Methylprednisolone	1 g daily, for 3-5 days
Intravenous immunoglobulin	2 g/kg over 5days(400mg/kg/day)
Plasma exchange/ immunoadsorption	1 session every other day for 5-7cycles
Second-line Immunotherapy	
Rituximab	375 mg/m ² weekly IV infusion for 4weeks
Cyclophosphamide	750 mg/m ² monthly for 3-6 months
Alternative therapy	
Tocilizumab	Initially 4 mg/kg, followed by an increase to 8 mg/kg monthly based on clinical response
Low dose interleukin 2(adesleukin)	1.5 million IU/day, 4 subcutaneous injections with 3 week interval
Steroid-sparing agents used for maintenance therapy	
Azathioprine	Initially 1-1.5 mg/kg once daily or divided twice daily target 2-3 mg/kg/d
Mycophenolate mofetil	Initially 500 mg twice daily, target 1000 mg twice daily

되는 경우 일반적인 Status epilepticus의 치료 가이드라인을 적용하기 어려운 경우가 있다. 특히 정맥주사로 사용 가능한 약제의 대부분이 간대사를 통해 배설되며 고용량으로 사용되므로 간질환 환자에서 Status epilepticus가 의심되거나 적극적인 발작 조절이 필요할 때 다음과 같은 전략으로 접근해 볼 수 있겠다(그림 5).⁵⁵

특별한 원인을 찾을 수 없는 난치성 뇌전증지속상태가 처음으로 발생한 경우로 자가면역기전이 의심되는 경우이다. New-onset refractory status epilepticus (NORSE)는 최근에 기술된 임상질환으로 모든 연령에서 발생 가능하며 이전에 뇌전증을 포함한 기타 신경학적 질환 없이 발생된다. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES)는 NORSE의 아형으로 진행되는 열성감염이 있고 난치성 뇌전증 지속상태가 발생되기 2주-24시간 이전 발열이 시작된다. 점점 자가 면역 뇌염의 진단률이 높아지고 있고 면역 치료의 접근도 용이해지고 있다. 자가면역기전에 의한 뇌전증지속상태는 전통적인 뇌전증지속상태 치료법에 잘 반응하지 않는 것으로 알려져 있다. 따라서 빠른 진단과 치료가 환자의 예후에 큰 영향을 미치므로 의심되는 경우 관련 검사와 적절한 면역치료를 조기에 적용하여야 한다(표 7).¹¹

마지막으로 다룰 특별한 상황은 임신부에서의 뇌전증지속상태의 치료이다. 임신한 여성뿐만 아니라 태아에 대한 고려

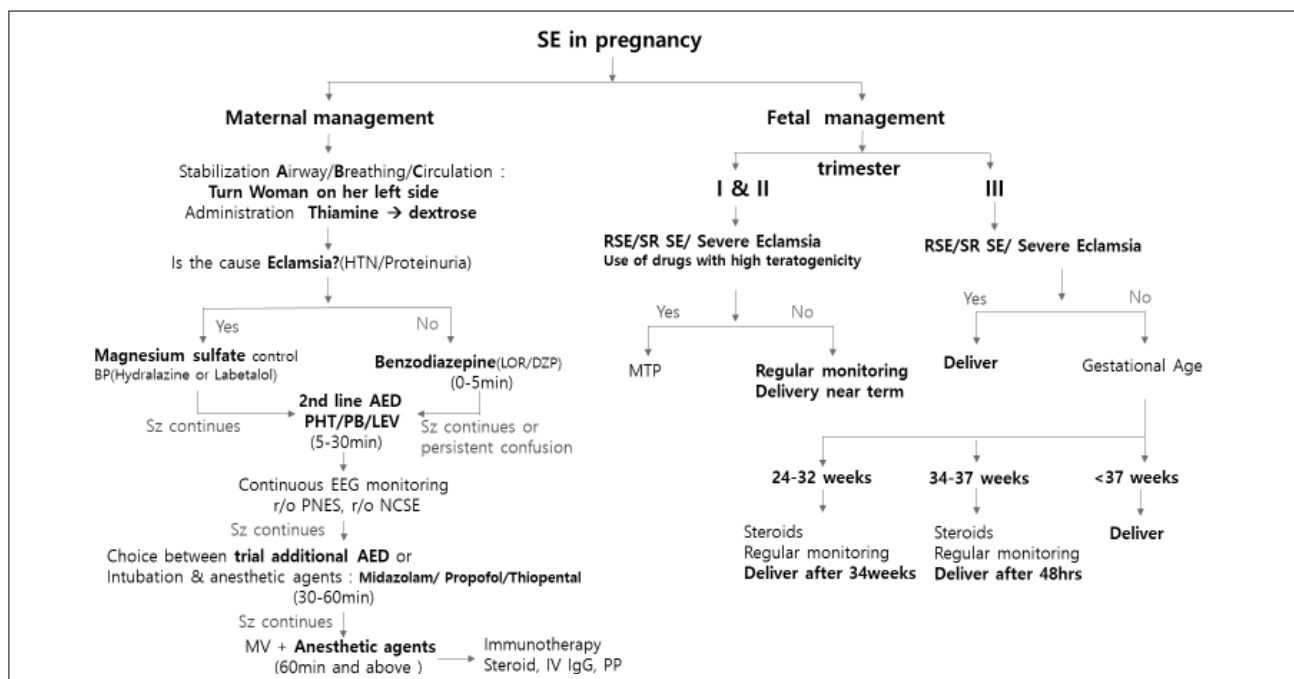


그림 6. 임신부에서의 뇌전증지속상태 치료 알고리즘.

가 필요하기 때문에 일반적인 가이드라인대로 치료할 수 없다. 임신부에서의 뇌전증 지속상태의 치료에 대한 가이드라인 역시 제대로 된 근거로 제시할 만한 연구가 없는 실정이나 다음과 같은 치료적 접근법을 제안해 볼 수 있겠다(그림 6).⁵⁶

결론

뇌전증지속상태는 시간이 지날수록 높은 사망률을 보이고 큰 후유증을 남기는 질환으로 즉각적인 치료가 필요하다. 경련을 빨리 치료할수록 병의 난치성을 방지하고 예후가 호전되므로 신속하고 효과적으로 경련을 조절하고 동시에 원인과 유발인자를 찾아 치료해야 한다. 뇌전증지속상태는 매우 다양한 원인과 임상양상 병의 진행경과를 보이

므로 환자마다의 요인을 고려한 맞춤치료가 필요하며 임상적 판단이 치료의 방향에 많은 영향을 미친다. 원인에 의해 치료와 예후가 크게 달라질 수 있는 경우가 많아 원인에 대한 적절한 치료가 필수적이며 병의 경과에 대한 정확한 예측을 통하여 경련 치료의 목표를 설정해야 한다. 또한 치료와 연관된 합병증에 대하여도 충분한 관찰과 사전 고려를 통하여 치료방향을 결정하고 대비하여야 생존률을 높이고 후유장해를 최소화할 수 있을 것이다. 각종 약제에 대한 사용법과 예상 가능한 합병증에 대하여 숙지하고 있어야 하겠다(표 8, 9 참고). 원인질환에 대한 감별진단 과정에서 자가면역뇌염은 최근 진단률이 높아지고 진단에 따라 치료방향이 크게 달라지는 경우이므로 의심하고 진단할 수 있도록 진단과정과 면역치료에 대하여 익숙해져야 하겠다.

표 8. 항뇌전증 약제의 제제 별 사용용량 및 약리학적 특성 (A. 주사 제제, B. 경구 제제, C. 직장투입가능 제제)

A. Injectable antiepileptic drugs

	Loading dose	Maintenance dose	Onset /duration of action	Therapeutic level	Elimination half life	Metabolic pathway	Vd(L/kg) /Protein binding(%)	Adverse effects
Midazolam	0.2 mg/kg over several minutes	0.75-2.9mg/kg/hr	2-5 min /50min	80-250 ng/ml	3-11 hr	Hepatic CYP3A4	0.7-1.2(L/kg) /96%	Respiratory depression hypotension Active metabolite (+) Pregnancy category D
Lorazepam (Ativan ®)	4mg 0.1mg/kg	0.02-0.06 mg/kg q 2-6 hr prn	15-20 min /360min	20-250 ng/ml	8-15 hr	Hepatic Glucuronidation	1.0-1.3(L/kg) /90%	Respiratory depression hypotension solvent-related acidosis renal failure in high doses Pregnancy category D
Diazepam (Valium ®)	10-20 mg	0.03-0.1 mg/kg q 0.5-6 hr prn	2-5 min/ 20min	100-1000 ng/ml	20-120 hr	Hepatic Desmethylation Oxidation CYP3A4, CYP2C19	1-2(L/kg) />90%	Respiratory depression prolonged sedation with hepatic, renal failure, phlebitis, sialorrhea Active metabolite (+) Pregnancy category D
Phenytoin (Dilantin ®)	18-20mg/kg Not exceed 50mg/min	5-6mg/kg/day	10-30min /12-24 hr	10-20 µg/mL	10-60 hr	Hepatic 90% Major; CYP2C9 Minor; CYP2C19	0.75(L/kg) /90%	Cardiac depression, Cardiac dysrhythmia hypotension Stevens-Johnson SD Purple glove SD Pregnancy category D
Fosphenytoin (cerebyx ®)	20mg PE/kg at 150 mg PE/min	5PE/kg/day	5-10min /12-24 hr	Same as phenytoin	8-21min	Same as phenytoin	0.75PE(L/kg) /70%	Cardiac depression Hypotension Paresthesia Pregnancy category D
Valproate (orfil ®)	20-45 mg/kg rapid infusion over 5-10 min 1.5-3 mg/kg/min	6mg/kg/min	IV: rapid syrup :15min	50-150mg/L	9-16hr	Hepatic CYP1A3/2B7 UGT	0.15-0.25(L/kg) /70-93%	Hepatotoxicity Thrombocytopenia Hyperammonemia Pregnancy category D
Levetiracetam (Keppra ®)	1-4.5g	2-5mg/kg/min	rapid/4hr	5-45mg/L	4-8hr	Renal	0.5-0.7(L/kg) /10%	Psychosis, irritability Lethargy, Depression Pregnancy category C

Iacosamide (Vimpat ®)	200-400 mg IV formula (10 mg/ml) over 15-30min	200-400 mg/day 2 divided doses	/	0-15mg/L	13hr	Hepatic CYP2C19	0.5-0.8(L/kg) /<15%	Dizziness, Blurred vision PR interval ↑ Pregnancy category C
*Brivaracetam	50-200mg	100-300 mg/day	<10-30 min/		7-8hr	Hepatic CYP2C19	0.6(L/kg) /20%	Dysgeusia, hypersensitivity Dizziness, fatigue Leukopenia, Pregnancy category C
Phenobarbital	20mg/kg	1.5- 4 mg/ kg /day	5-60min /4hr-2days	15-40 mg/L	3-5days	Hepatic CYP2C9/19	0.8(L/kg) /50-60%	Respiratory suppression Hypotension Hepatotoxicity Megaloblastic anemia Pregnancy category D
Pentobarbital	5-25 mg /kg	0.5 - 3 mg /kg/hr	3-5min /1-2 hr	Sedation: 1-5 ICP Therapy: 25-35 Coma: 10-50 Toxic level:>10 (µg/mL)	15-50 hr	Hepatic	0.5-1(L/kg) /59-63%	Hypotension, respiratory suppression, liver toxicity, pancreatic toxicity Pregnancy category D
Thiopental (Pentothal ®)	2-3 mg/kg	0.5-5mg/kg/h	30-40sec/ 10-30min	25-50 mg/L	3-8hr	Hepatic	1.7-2.5(L/kg) /72-86%	myocardial depression, arrhythmias. respiratory depression, apnea, laryngospasm Pregnancy category C
propofol	2-10 mg/kg	5-10 mg/kg/h	<40 sec/ 10-15 min	1-8 µg/mL	1.5-31 hours.	Hepatic glucuronidation. Hydroxylation CYP2B6/2C9 conjugation	3-60 (L/kg) /97-98%	Hypertriglyceridemia, pancreatitis hypotension, pain on injection, Propofol Infusion Syndrome (PRIS) (usually > 4 mg/kg/h for more than 24 hours) Pregnancy category C
ketamine	1-3 mg/kg	0.6-10 mg/kg/h	30-40 sec	Anesthesia: 1200-2400 ng/ml Analgesia: 70-160 ng/ml	2-3hr	Hepatic N-demethylation By CYP2B6 and CYP3A4	0.3-4 (L/kg) /53.5%	BP↑, HR↑, hallucination AU TGA pregnancy category: B3 US FDA pregnancy category: Not assigned

*주사 제제가 개발되었으나 우리나라에서는 아직 시판되지 않음.
uridine diphosphate- glucuronosyl transferase (UDPGT), ICP: Intracranial pressure

B. Oral antiepileptic drugs

	Initiation dose	Usual Maintenance dose(mg/day)	Tmax(h)	Therapeutic Level(µg/ml)	T1/2(h)	Metabolic pathway	Vd(L/kg) /Protein binding(%)	Adverse effects
Carbamazepine (Tegretol®) CBZ	Start at 200 mg bid	400-1600mg/day	4-12	3-12	20-50 5-20* autoinduction	Hepatic CYP3A4	0.8-2(L/kg) 75%	GI distress, hyponatremia, mild leukopenia, diplopia, dizziness, rash/exfoliation, hepatitis, marrow aplasia Pregnancy category D
Ethosuximide (Zarontin®) ESM	Start 250 mg bid	500-1500 mg/day	1-4	40-100	30-60	Hepatic CYP3A4	0.65(L/kg)/ <10%	GI distress, headache, photophobia, rash, marrow aplasia, psychiatric disturbance Pregnancy category C
Clobazam (Sental®)	10-20 mg	10-40mg/day	1-5	100-300	15-50	Hepatic CYP3A4 CYP2C19/2B6	0.9-1.8(L/kg)/ 85%	Sedative Tolerance Fatigue, Drowsiness, Pregnancy category C

Felbamate (Felbatol®) FBM	Start 400mg tid	2400mg/day	2-6	30-140	14-23	Hepatic<20% CYP3A4 25%esterase Renal 45-55%	0.75/25%	GI distress, headache, insomnia, weight loss rash, hypersensitivity, marrow aplasia, hepatic failure Pregnancy category C
Gabapentin (Neurontin®) GBP	Start 300mg qd -tid	900-3600	2-3	4-16	5-9	Renal	0.85(L/kg)/ 0%	sleepiness, dizziness, ataxia, fatigue, weight gain, rare rash Pregnancy category C
Lacosamide (Vimpat®) LCS	Start 100 mg bid	200-400	0.4-5	0-15	12-16	Hepatic CYP2C19	0.5-0.8(L/kg)/ <15%	Dizziness, Blurred vision PR interval ↑ Pregnancy category C
Levetiracetam (Keppra®) LEV	Start 500-1000mg bid	1000-3000	1	5-40	6-8	Renal	0.5-0.7(L/kg)/ 0%	psychiatric disturbances, leukopenia sedation, fatigue, dizziness Pregnancy category C
lamotrigine (Lamictal®) LTG	Start 12.5mg-25mg bid Slow titration	200-500 50-200*(with VA)	1-3	4-18	15-60	Hepatic UGT CYP1A4	1.0(L/kg)/ 55%	rash, may be higher risk with VPA, rare hepatic failure dizziness, headache, diplopia, ataxia, nausea, sleepiness, rash, Pregnancy category C
Oxcarbazepine (Trileptal®) OXC	Start 300mg bid-tid	600-3000	3-13	8-20	10-15	Hepatic UGT	45%	Rash, sedation, fatigue, headache, dizziness, GI distress, diplopia, hyponatremia Pregnancy category D
Perampanel (fycopan®) PER	Start 4-6mg	4-12	0.5-2.5	-	52-129		1.1(L/kg)/95 %	Respiratory suppression Hypotension Hepatotoxicity Megaloblastic anemia Pregnancy category C
Phenobarbital PB	50-100mg	50-200	0.5-4	10-30	65-110	Hepatic CYP2C9/19	0.55(L/kg)/45 %	sedation (adults), hyperactivity (children), ataxia connective tissue disturbance, rash, hepatitis Pregnancy category D
Pregabalin (Lyrica®) PGB	75-150mg	150-600	1	0-10	6-7	Renal	0.56(L/kg)/0 %	Dizziness, Headache, nausea, vomiting Weight gain, dry mouth, rash, myoclonus Pregnancy category C
Phenytoin (dilantin®) PHT	Start 100-150mg bid	200-400	2-12	3-20	10-60	Hepatic 90% Major; CYP2C9 Minor; CYP2C19	0.75(L/kg)/90 %	ataxia, dizziness, diplopia, tremor, GI distress, rash/exfoliation, hepatitis, marrow aplasia, lymphoproliferative disorders osteomalacia, gingival hyperplasia, facial coarsening/hirsutism, cerebellar syndrome, mild peripheral neuropathy, folate deficiency, Pregnancy category D

Primidone PRM	500-750mg	500-1500	2-4	5-12	8-15	Hepatic 40-60% Renal 40-60%	0.75(L/kg)/<1 0%	Fatigue, Listlessness Tiredness, Depression Psychosis, Decreased libido Impotence Hyperkinesia (children) Irritability (children) Pregnancy category D
Valproate (Depakote, orfil®) VA	500-1000mg	500-2500	1-8	50-100	5-15	Hepatic CYP1A3/2B7 UGT	0.16(L/kg)/ 70-93%	encephalopathy, hepatic failure, pancreatitis, Polycystic ovary syndrome alopecia, weight gain, tremor, thrombocytopenia/thrombocytopenia, Pregnancy category D
rufinamide	1200 mg	1200-3200	4-6	0-60	6-10	carboxylesterase UGT	0.71-1.14 (L/kg)/ 35%	drowsiness, dizziness, loss of coordination, headache, shortening of QT interval, Pregnancy category C
Topiramate (Topamax®) TPM	Start 50mg bid	100-400	1-4	2-25	12-30	Hepatic 20-40% CYP2C19 Renal 60-70%	0.65(L/kg)/ 15%	cognitive slowing, nephrolithiasis, paresthesia, weight loss, word finding difficulty dizziness, fatigue, sleepiness, Pregnancy category D
Zonisamide (exegran®) ZNS	100-300mg	200-500	2-5	10-40	50-70	Hepatic 50% CYP3A4 N-acetylation Renal 35%	1.5(L/kg)/ 55%	Rash, marrow aplasia, rare hepatic damage, aplastic anemia, agranulocytosis, hyperthermia, psychiatric disturbances sedation, dizziness, headache, GI distress, fatigue paresthesia, irritability, agitation, nephrolithiasis Pregnancy category C
Vigabatrin (sabri®) VGB	1000mg	1000-3000	0.5-2	20-160	5-7	Renal 80-95%	0.8(L/kg)/0%	Visual field constrictions, Drowsiness, Nystagmus, Diplopia, Irritability, Depression Pregnancy category D
Tiagabine (Gabatril®) TGB	4 mg QD	8-max 56 mg/day divided 2-4	1-2	0-0.235	2-9	Hepatic 90% CYP3A4	1.4(L/kg)/96 %	dizziness, somnolence, "abnormal thinking", Difficulty concentrating, tremor, Pregnancy category C

C. Antiepileptic drugs available for rectal administration

	Treatment Usefulness	Dose (mg/kg/dose)	Preparation	Pharmacokinetics	Comments
Carbamazepine	Maintenance	Same as oral	Oral Suspension (dilute with equal volume of water)	Peak concentration 4-8 hrs; 80% absorbed	Cathartic effect
Clonazepam	Acute	0.02-0.10mg	Suspension	Peak concentration 0.1-2.0 hrs	Onset may be too slow for acute use. Well tolerated.
Diazepam	Acute	0.2-0.5 mg	Parenteral solution	Effect in 2-10 mins;	Well tolerated. Nor diazepam

				peak concentraion 2-30 mins	accumulates with repeated doses
Lorazepam	Acute	0.05-0.10 mg	Parenteral solution	Peak concentration 0.5-2.0 hrs	Well tolerated.
Phenobarbital	Acute	10-20 mg	Parenteral solution	Peak concentration 4-5hrs; 90% absorbed	Onset may be too slow for acute use.
Valproic acid	Acute Maintenance	5-25 mg Same as oral	Oral solution (dilute with equal volume of water)	Peak concentration 1-3 hrs Peak concentration 2-4 hrs; 80% absorbed	Cathartic effect

표 9. 신장질환과 간질환에서의 약제의 용량 조절

AED	Protein binding (%)	Hepatotoxicity	Monitoring in Hepatic Disease	Mild to Moderate Hepatic Disease	Severe Hepatic Disease	Urinary Excretion	GFR 30-59	GFR 15-29	GFR < 15	Nephrotoxicity HD
Hepatic Metabolism Drugs										
Diazepam	>90%	Half life ↑	NSR	NSR	NSR	minimal	No DA needed	No DA needed	No DA needed	NSR
Lorazepam	>90%	Vd ↑ Half life ↑	NSR	NSR	NSR	minimal	No DA needed	No DA needed	No DA needed	NSR
Midazolam	96%	Half life ↑	NSR	NSR	NSR	minimal	No DA needed	No DA needed	No DA needed	NSR
Clobazam	86%	Half life ↑	NSR	NSR	NSR	94%	No DA needed	No DA needed	No DA needed	None reported Supplemental dose no needed
Lamotrigine	55%	Half life ↑	Drug level	Manufacturer Recommendation Mild: none Moderate (without ascites) reduce doses by ~25% (with ascites) reduce doses by ~50%;	Manufacturer Recommendation (without ascites) reduce doses by ~25% (with ascites) reduce doses by ~50%;	10%	DR needed	DR needed	DR needed	Hypersensitivity interstitial nephritis Consider post-HD supplemental dose
Rufinamide	34%	NSR	NSR	NSR	NSR	4%	No	No	No	None reported NSR in post HD supplementation
Valproic acid	80-90%	Well established	Drug level	Not recommend	contraindicated	1-3%	No DA needed	No DA needed	No DA needed	Tubulointerstitial nephritis; Fanconi syndrome; hyponatremia Supplementation not given; high-flux dialysis may remove the drug
Carbamazepine	75-90%	Well established	Drug level	NSR	NSR	-	No DA needed	No DA needed	No DA needed	AHS w/ interstitial nephritis; hyponatremia Supplemental dose no needed
Ethosuximide	0%	Low	Clinical or consider drug level	NSR	NSR	20-25%	No DA needed	No DA needed	No DA needed	Drug-induced SLE; including renal involvement consistent w/ LN 60-100% elimination by HD, Supplementation
Oxcarbazepine	40% (active MHD metabolite)	Low	Clinical or consider drug level	None	NSR	50%	No DA needed	Initiate at 1/2 of usual daily dose	Initiate at 1/2 of usual daily dose	Hyponatremia Insufficient data; may monitor levels, proceed w/ caution
Phenobarbital	55%	Low	Drug level	NSR	NSR	25%	Use w/ caution; DR may be	Use w/ caution; DR may be	Use w/ caution; DR may be	AHS w/ interstitial nephritis; anemia; hypovitaminosis D

							needed	needed	needed	Consider 50% of daily dose in PD & as post-HD supplement
Phenytoin	90%; binding decreases in uremia	Well established	Drug level	NSR	NSR	<5%	Oral loading dose not needed;	Oral loading dose not needed;	Oral loading dose not needed;	AHS w/ interstitial nephritis; Inhibitor of ADH release Oral loading dose not needed; otherwise no change
Tiagabine	96%	No known association	Clinical or consider drug level	NSR	NSR		No DA needed	No DA needed	No DA needed	Supplemental dose not needed
Perampanel	95-96%	No known association	Drug level	Manufacturer recommendation: Child-Pugh class A: maximum daily dose: 6mg/day Child-Pugh class B: maximum daily dose: 4mg/day	Manufacturer recommendation : Child-Pugh class C: NSR	2%	Not established; likely no DA needed	Not established; likely no DA needed	Not established; likely no DA needed	None reported Not established; supplementation likely not needed
Renal excretion drugs										
Gabapentin	0%	low	clinical	NSR	NSR	80%-95%	200-700 mg bid/day	200-700 mg /day	100-300 mg/day with caution	100-200% daily dose post HD
Pregabalin	low	0%	clinical	NSR	NSR	95%	50% DR	25-150mg	25-75mg	Replacement dose 25-150mg post HD
Lacosamide	<15%	Low	Clinical or consider drug level	Manufacturer recommendation for adults: maximum daily dose of 300mg/day	NSR	40%	No DA needed	Slow titration; max 300 mg daily	Slow titration; max 300 mg daily	Single reported case of nephritis 50% daily dose as post-HD supplement
Levetiracetam	<10%	Low	Clinical	None	Decrease dose by half	66%	50% DR	50% DR	50% DR	Hypokalemia; hypomagnesemia 500/1,000mg daily & 50% daily dose as post-HD supplement
Vigabatrin	0%	Low	Clinical	NSR	NSR	70-80%	25% DR	50% DR	75% DR	None reported 50% supplemental dose post-HD
Mixed										
Felbamate Hepatic<20%, Renal 45-55%	20-25%	Well established	Drug level	Contraindicated by manufacturer recommendation	Contraindicated by manufacturer recommendation	40-50%	50% DR	Insufficient data, reduce dose by 50%; use w/ caution	Insufficient data, reduce dose by 50%; use w/ caution	Kidney stones area rarely reported Insufficient data, avoid
Zonisamide Hepatic 50%, Renal 35%	40%	Low	Clinical or consider drug level	NSR	NSR	30-35%	No adjustment needed	Unclear, use w/ caution	Unclear, use w/ caution	Renal tubular(metabolic) acidosis; nephrolithiasis (CaPO4) Give daily after HD; 50% supplemental dose may be needed for post-HD seizures
Topiramate Hepatic 20-40%, Renal 60-70%	20%	Low	Clinical	NSR	Decreased by 30%	60-70%	50% DR	50% DR	50% DR	Renal tubular (metabolic) acidosis; nephrolithiasis (CaPO4) 50% daily dose as post-HD supplement

DR, dose reduction, DA: Dose adjustment; NSR, No specific recommendation.

References

- Gastaut H. Dictionary of epilepsy, part 1 definitions. Geneva: World Health Organisation;1973.
- Roger J, Lob H, Tassinari CA. Status epilepticus. In Magnus O, de Lorentz Haas AM (Ed) Handbook of clinical neurology, Vol. 15. The epilepsies. Amsterdam: North Holland Publishing Company, 1974:145-188.
- Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501
- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-859.
- Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-596
- Towne AR, Pellock JM, Ko D, et al. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994;35:27-34.
- DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999;40:164-169.
- Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40:120-122.
- Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558-1568
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* (2015) 56:1515-23.
- VanHaerents Stephen, Gerard, Elizabeth E. Epilepsy Emergencies: Status Epilepticus, Acute Repetitive Seizures, and Autoimmune Encephalitis CONTINUUM: *Lifelong Learning in Neurology* Volume 25(2), April 2019, p 454-476
- Eugen Trinka, Julia Höfler, Markus Leitinger, Francesco Brig, Pharmacotherapy for Status Epilepticus, *Drugs*, September 2015, Volume 75, Issue 13, pp 1499-1521
- Gastaut H. Classification of status epilepticus. *Adv Neurol*. 1983;34:15-35.
- Gerard EE, Hirsch LJ. Generalized myoclonic status epilepticus. In: Panayiotopoulos CP, editor. Atlas of epilepsies. London: Springer; 2010. p. 523-31.
- Mikhaeil-Demo Y, Gavvala JR, Bellinski II, VanHaerents S, Schuele SU, Gerard EE, et al. Clinical classification of post anoxic myoclonic status. *Resuscitation*. 2017 Oct; 119:76-80.
- Perl TM, Bédard L, Kosatsky T, Hockin JC, Todd EC, Remis RS. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. *N Engl J Med* 1990;322:1775-80.
- Teitelbaum JS, Zatorre RJ, Carpenter S, et al. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels. *N Engl J Med* 1990;322:1781-87.
- Chen JW, Naylor DE, Wasterlain CG. Advances in the pathophysiology of status epilepticus. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007;186:7-15.
- Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. *J Neurosci* 1997;17: 7532-40.
- Jones DM, Esmail N, Maren S, Macdonald RL. Characterization of pharmacoresistance to benzodiazepines in the rat Li-pilocarpine model of status epilepticus. *Epilepsy Res* 2002;50: 301-12.
- Liu H, Mazarati AM, Katsumori H, Sankar R, Wasterlain CG. Substance P is expressed in hippocampal principal neurons during status epilepticus and plays a critical role in the maintenance of status epilepticus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5286-91.
- Lado FA, Moshé SL. How do seizures stop? *Epilepsia* 2008;49:1651-64.
- Elliott RC, Miles MF, Lowenstein DH. Overlapping microarray profiles of dentate gyrus gene expression during development- and epilepsy-associated neurogenesis and axon outgrowth. *J Neurosci* 2003;23:2218-27.
- Roopra A, Dingledine R, Hsieh J. Epigenetics and epilepsy. *Epilepsia* 2012;53 (suppl 9): 2-10.
- Miller-Delaney SFC, Das S, Sano T, et al. Differential DNA methylation patterns define status epilepticus and epileptic tolerance. *J Neurosci* 2012;32:1577-88
- Sloviter RS. Decreased hippocampal inhibition and a selective loss of interneurons in experimental epilepsy. *Science* 1987;235:73-76.
- Sankar R, Shin DH, Liu H, Mazarati A, Pereira de Vasconcelos A, Wasterlain CG. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci* 1998;18:8382-93.
- Chuang YC, Chang AYW, Lin J-W, Hsu S-P, Chan SHH. Mitochondrial dysfunction and ultrastructural damage in the hippocampus during kainic acid-induced status epilepticus in the rat. *Epilepsia* 2004;45:1202-09.
- Lopez-Meraz M-L, Niquet J, Wasterlain CG. Distinct caspase pathways mediate necrosis and apoptosis in subpopulations of hippocampal neurons after status epilepticus. *Epilepsia* 2010;51 (suppl 3):56-60.
- Rabinowicz AL, Correale JD, Bracht KA, Smith TD, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1995;36:475-79.
- DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995;45:1134-37.
- DeGiorgio CM, Gott PS, Rabinowicz AL, Heck CN, Smith TD, Correale JD. Neuron-specific enolase, a marker of acute neuronal injury, is increased in complex partial status epilepticus. *Epilepsia* 1996;37:606-09.
- Eugen Trinka, Julia Höfler, and Alexander Zerbs, Causes

- of status epilepticus, *Epilepsia*, 53(Suppl. 4):127-138, 2012
34. Andrea O. Rossetti, Giancarlo Logroscino Tracey A. Milligan Costas Michaelides Christiane Ruffieux Edward B. Bromfield Status Epilepticus Severity Score (STESS) *Journal of Neurology* October 2008, Volume 255, Issue 10, pp 1561-1566
35. Raoul Sutter, Peter W. Kaplan & Stephan Rüegg, Outcome predictors for status epilepticus—what really counts, *Nature Reviews Neurology* volume 9, pages 525-534 (2013)
36. Sandor Beniczky, Lawrence J. Hirsch, Peter W. Kaplan, Ronit Pressler, Gerhard Bauer, Harald Aurlen, Jan C. Brøgger, Eugen Trinka, Unified EEG terminology and criteria for non-convulsive status epilepticus, *Epilepsia*, 54(Suppl. 6):28-29, 2013
37. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of non-convulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-9.
38. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus, Veterans affairs status epilepticus cooperative study group. *N Engl J Med* 1998; 339:792-8.
39. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors. *J Neurosci* 1997;17:7532-40.
40. Jones DM, Esmail N, Maren S, Macdonald RL. Characterization of pharmacoresistance to benzodiazepines in the rat Li-pilocarpine model of status epilepticus. *Epilepsy Res* 2002;50: 301-12.
41. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366:591600
42. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007;6:442-55
43. 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. *Epilepsy Curr* 2016;16(1):48-61. doi:10.5698/1535-7597-16.1.48.
44. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006;67(2): 340-342.
45. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007;16(6):527-532.
46. Cock HR, Group E. Established status epilepticus treatment trial (ESETT). *Epilepsia* 2011;52 Suppl 8:50-2.
47. Sage Therapeutics. Sage Therapeutics reports top-line results from phase 3 STATUS trial of brexanolone in super-refractory status epilepticus. investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-reports-top-line-results-phase-3-status-trial Updated September 12, 2017. Accessed February 8, 2019.
48. Bayrlee A, Ganeshalingam N, Kurczewski L, Brophy GM. Treatment of super-refractory status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(10):66. doi:10.1007/s11910-015-0589-2. SFX Bibliographic Links
49. Krsek P, Mikulecka A, Druga R, Kubova H, Hlinak Z, Suchomelova L, et al. Long-term behavioral and morphological consequences of nonconvulsive status epilepticus in rats. *Epilepsy Behav* 2004;5:180-91.
50. Claassen J. How I treat patients with EEG patterns on the ictal-interictal continuum in the neuro ICU. *Neurocrit Care* 2009;11:437-44.
51. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: Clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6:329-39.
52. Ferguson M, Bianchi MT, Sutter R, Rosenthal ES, Cash SS, Kaplan PW, et al. Calculating the risk benefit equation for aggressive treatment of non-convulsive status epilepticus. *Neurocrit Care* 2013;18:216-27
53. Lauren E. Payne, David J. Gagnon, Richard R. Riker, David B. Seder, Elizabeth K. Glisic, Jane G. Morris, and Gilles L. Fraser Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 2017;21: 276.
54. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(Pt 10):2802-16.
55. Jorge Vidaurre MD*, Satyanarayana Gedela MD, Shannon Yarosz Pharm.D Antiepileptic Drugs and Liver Disease, *Pediatric Neurology* 77 (2017) 23-36
56. Keni Ravish Rajiv, Ashalatha Radhakrishnan, Status Epilepticus in pregnancy: Etiology, management, and clinical outcomes, *Epilepsy Behav*. 2017 Nov; 76:114-119.