단계별 뇌전증지속상태의 치료

김재문, 김수영

충남대학교병원 신경과

Staged Treatment of Status Epilepticus

Jae-Moon Kim, MD, PhD, Sooyoung Kim, MD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Received: August 12, 2019

Revised: September 16, 2019

Accepted: September 16, 2019

Corresponding author:

Jae-Moon Kim, MD, PhD

Department of Neurology,
Chungnam National University
Hospital, Chungnam National
University School of Medicine 282
Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015,
Korea

Tel: +82-42-280-7800

Fax: +82-42-252-8654

E-mail: jmoonkim@cnu.ac.kr

Status epilepticus (SE), an increasingly recognized neurological issue in the clinical setting, is the second-most frequent life-threatening neurological emergency following stroke. SE has a high mortality rate that is largely contingent on the duration of SE before initial treatment, the etiology of SE, and the patient's age. SE can be divided into four stages: (1) impending SE, (2) established SE, (3) refractory SE, and (4) super-refractory SE. Different therapeutic strategies are applied in each stage. This review provides up-to-date information on the pharmacotherapy of SE. The treatment of SE is evolving as new medications have become available. Three new preparations—fosphenytoin, rectal diazepam, and parenteral valproate—have implications for the management of SE. However, randomized controlled trials have shown that benzodiazepines should be the initial pharmacological therapy in patients with SE, and despite the paucity of clinical trials comparing medication regimens for acute seizures, there is a broad consensus that immediate diagnosis and treatment are necessary to reduce the morbidity and mortality of this condition. Recent data suggest that midazolam and propofol may substitute for phenobarbital or other long-acting barbiturates to reduce the duration of sedation. Nonconvulsive SE is diagnosed with increasing frequency, as electroencephalographic (EEG) monitoring is performed more often in various clinical situations. In patients with persistent alteration of consciousness with no clear etiology, physicians should obtain an EEG rapidly to identify potential SE. Physicians should rely on a standardized protocol for the management of SE to improve the care for this neurological emergency.

Keywords: Seizure; Epilepsy; Status epilepticus; Anticonvulsants; Treatment

서론

뇌전증지속상태(status epilepticus, SE)는 뇌졸중에 이어 두 번째로 흔한 신경과적 응급상황이다.¹ 뇌전증지속상태의 고전적 정의는 '충분한 기간 동안 지속되거나 충분히 자주 반복되어 고정적이고 지속적인 뇌전증 상태를 만드는 발작'이다.² 2015년 ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus의

개정된 정의에 따르면 '뇌전증지속상태는 발작 중단 기전 혹은 기전 개시의 실패로 인해 비정상적으로 긴(t_1) 시간을 넘는) 발작이 나타나는 상태'이며, '발작의 종류와 지속기간에 따라(t_2 의 시간 이후에는) 신경세포 사망, 신경세포 손상, 신경세포 네트워크의 변화를 포함한 장기 결과를 초래할 수 있는 상태'이다.³ 두 가지 정의 모두 개념적 정의로, '충분한 기간' 혹은 '비정상적으로 긴' 시간(t_1)과 장기 결과를 초래하는 시간(t_2)에 대한 정의는

불완전하다. 다만, 전신경련뇌전증지속상태(generalized convulsive SE, GCSE)의 경우 현재로서는 t_1 은 5분, t_2 는 30분으로 받아들여지고 있다. 여기서 t_1 과 t_2 의 개념은 각각 발작이 자발적으로 멈추지 않는 시기와 병리현상이 나타나 일정한 후유증을 동반하는 시기로 봄이 타당할 것이다. 경련뇌전증지속상태는 시간 경과와 치료 반응에 따라 초기 뇌전증지속상태(early SE, 5-10분), 확립된 뇌전증지속상태(established SE, 10-30분), 난치성 뇌전증지속상태(refractory SE, 1차 및 2차 치료에도 불구하고 발작이 지속되는 상태), 초난치성 뇌전증지속상태(super-refractory SE, 24시간 경과)의 네 단계로 나눌 수 있으며, 이들 단계에 따라 치료 전략이 사용된다(Table 1).

1. Pre-hospital treatment

141명의 어린이를 대상으로 한 연구에 따르면 lorazepam 비강내 투여가 lorazepam 정맥투여에 비해 투여 10분 이내의 발작 소실 측면에서 열등하지 않았다.⁴ 또한 기존에 시행된 prehospital treatment 연구인 Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial (RAMPART)에서는 midazolam 근주가 lorazepam 정맥투여의 효과와 대등한 결과를 보였다.^{5,6} 따라서 현재로서는 절박 뇌전증지속상태(impending SE)의 치료에 있어 lorazepam 정맥투여 혹은 비강내 투여, 그리고 midazolam 근주가 가장 효과적인 치료로 판단되며, 병원 도착 전에 더 빠른 약물 투여가 established SE 로의 진행을 억제하는데 도움이 될 가능성이 있다. 따라서 준 의료 인력(paramedical personnel)에 의한 조기치료의 가능성을 생각하면 우리나라에서도 midazolam 근주 혹은 비강내 투여가 필요하다고 할 것이다.

2. Impending status epilepticus (Table 2, 3)

SE의 치료는 환자의 기도확보, 산소공급 및 정맥 혈관 확보(ABC-airway, breathing and circulation)로 시작한다. 특히 SE는 호흡유지가 중요하다. 그 이유는 흥분되고 대사가 증가된 뇌에 경도의 저산소증이 쉽게 뇌손상을 야기할 수 있고 항경련제가 호흡부전을 초래할 수 있기 때문이다. 따라서 기관내 삽관이 필요한 경우가 많고 특히 benzodiazepine과 barbiturate가 함께 사용되는 경우나 마취제가 사용되는 경우는 꼭 필요하다. 만일 경련으로 삼입이 곤란한 경우는 속효성 근이완제(short-acting muscle relaxant)를 사용하는 것이 좋다. 눈으로 보이는 경련이 소실되었다고 하더라도 뇌파상의 뇌전증모양 방전에 의한 신경흥분성 신경손상과 난치성 SE로의 발전 가능성이 항상 있으므로 특히 근이완제를 사용하는 경우는 지속적인 뇌파감사가 필요하다. SE 동안에는 여러 생리현상들이 변화하는데 일반적으로 SE 초기에는 혈압이 오르다가 15-30분이 경

Table 1. Classification of status epilepticus (SE)

Classification according to the criteria of ILAE
Primary generalized focal onset
(Primary) Tonic-clonic SE
(Focal to bilateral) Tonic-clonic SE
Generalized absence SE CPSE
Atypical absence SE SPSE
Generalized myoclonic SE EPC
Generalized clonic SE Rolandic SE (RSE)
Generalized tonic SE
Atonic SE
Electrical SE during Sleep (ESES)
Minor SE
Classification according to the presence of convulsion
Convulsive SE vs. Non-convulsive SE
Classification according to the progression of convulsive SE
Overt SE vs. Subtle SE

과하면 혈압이 감소한다. 이때는 뇌의 자동성도 상실되므로 혈압이 뇌혈류의 유일한 결정요소로 작용한다.⁷ 따라서 혈압의 적절한 유지가 매우 중요하다.

SE에서는 다양하고 많은 양의 약물투여가 불가피하여 정맥주사 경로를 확보하여야 하며, 이때 환자의 발작의 종류를 파악하여야 한다. 즉, GCSE인지 복합부분뇌전증지속상태(Complex partial SE, CPSE)를 포함한 비경련뇌전증지속상태(Non-convulsive SE, NCSE)인지를 구분하는 것이 예후 및 치료의 응급여부를 결정하는데 중요하다(Table 1). 또한 반복적인 발작인지 지속적인 발작인지를 알아야 한다. 이후 원인을 확인하기 위한 실험실검사와 병행하여 치료를 시작한다. 만일 기존의 뇌전증 병력을 갖고 있는 환자라면 투약유무를 파악하여야 하며 이때 혈액의 약물농도를 측정하여야 한다. 정맥주사는 등장성 식염수(isotonic saline)로 하며 저혈당의 가능성이 있다면 즉시 50 mL의 50% 포도당을 주사한다. 포도당은 경험적으로 주사하며 이때는 베르니케뇌병증(Wernicke encephalopathy)을 예방하기 위하여 티아민을 포도당 주사와 함께 투여한다. 산소공급 후에는 기도가 잘 확보되고 있는지 알아보기 위하여 동맥혈검사를 시행한다. 산증(acidosis), 발열, 고혈압 등은 초기 SE에서 흔히 나타날 수 있다. 전산화단층촬영(computerized tomography)등의 영상진단은 환자가 안정화된 이후에 시행하도록 한다.

뇌파감시(EEG monitoring)는 SE의 진단과 치료에 필수적이거나 불가능한 경우라면 적어도 발작이 중단되었지만 의식이 회복되지 않는 경우, 주기편측뇌전증모양방전(periodic lateralized epileptiform discharge, PLED)을 포함한 모든 발작활동(ictal activity)의 중단 후 적어도 30분 이상은 증상이 나타나지 않음을 확인하여야 한다. 1998년의 한 연구에서는 치료로 발작이 중

Table 2. SE treatment protocol

Time(min)	Treatment
0	Appropriate diagnosis to SE (repetitive seizures without recovery of consciousness, seizures lasting more than 5 minutes: history taking and physical/neurological examination) Check vital sign and airway management, O ₂ supply, blood pressure/EKG/SpO ₂ monitoring
5	Keep IV line, normal saline IV infusion, blood sugar test, blood sampling (ABGA, CBC, Electrolyte, Ca, Mg, BUN, Cr, Lactate, ammonia, cardiac marker, LFT, CK, CRP, AED level) Thiamine 100 mg IV bolus infusion, followed by 50% glucose 50 mg IV bolus infusion Lorazepam (0.1 mg/kg) IV bolus (<2 mg/min), 1 additional injection is possible
10–20	If the seizures persist, secondary medications should be administrated (one or combination of the following medications can be administrated) Phenytoin (20 mg/kg) IV bolus infusion (<50 mg/min, vital sign and EKG monitoring) Fosphenytoin (30 mg/kg) IV bolus infusion (<150 mg/min, vital sign and EKG monitoring) Valproic acid (30 mg/kg over 10 min) IV bolus infusion Levetiracetam (50 mg/kg) IV bolus infusion (<500 mg/min) Lacosamide (400 mg over 5 min) IV bolus infusion Check the EEG rapidly If possible, perform the Brain CT or diffusion MRI
30–40	If the seizures persist, intubation should be performed, followed by Phenobarbital (20 mg/kg) IV bolus infusion (<100 mg/min)
40–60	Anesthetic drugs Midazolam (0.2 mg/kg load, followed by a continuous IV infusion at 0.1–2 mg/kg/h to maintain a burst-suppression pattern on the EEG) Propofol (1–2 mg/kg load, followed by a continuous IV infusion at 2–12 mg/kg/h to maintain a burst-suppression pattern on the EEG) Pentobarbital (5–15 mg/kg load, followed by a continuous IV infusion at 0.5–5 mg/Kg/h to maintain a burst-suppression pattern on the EEG) Thiopental (2–7 mg/kg load, followed by a continuous IV infusion at 0.5–5 mg/Kg/h to maintain a burst-suppression pattern on the EEG) Ketamine (1.5–4.5 mg/kg load, followed by a continuous IV infusion at 2.75–5 mg/kg/h to maintain a burst-suppression pattern on the EEG) Maintain electrographic seizure control or EEG suppression during 24–72 hours, followed by dose down slowly Vital sign, EKG, respiration monitoring, Start long-term video EEG monitoring

단된 환자의 20%에서 뇌파상의 지속적인 뇌전증모양방전이 관찰되었다.⁸

Impending SE에서의 항경련제의 투여는 기존의 방법으로는 정맥투여를 원칙으로 한다. 현재까지의 항-SE 약물은 크게 benzodiazepine이나 barbiturate로 대표되는 GABAergic drug과 phenytoin과 같은 Na⁺-channel blocker가 주로 사용되었다. Benzodiazepine은 SE의 강력하고 효과적인 치료제로 gamma-aminobutyric acid (GABA)-A 수용체에 작용하여 염소 이온의 전도를 높여 억제성 신경전달을 항진시킨다. Lorazepam, midazolam, clonazepam, 혹은 diazepam 정맥투여가 흔히 사용되나 lorazepam이 일차약으로 추천되며 반복투여도 가능하다. Lorazepam은 다른 약제에 비해 지질 용해성이 떨어져 말초조직으로의 체내 재분비가 적다는 장점이 있다. 이는 높은 지질친화성을 보이는 diazepam과 대비된다. 이 중 국내에서는 사용되지 않는 정맥내 clonazepam의 경우 Alvarez 등의 연구에서 lorazepam 정맥 투여 보다 refractory SE의 발생 억제에 있어 효과적이었으나, 이 연구 대상군에서 lorazepam이 최적 용량보다 적게 투여되었기 때문에 해석에 주의를 요한다.⁹ 만일 lorazepam으로 SE를 효과적으로 중단시키지 못하는 경우에는 심전도 모니터링과 병행하여 phenytoin을 20

mg/kg 정맥주사하고, 이후에도 중단되지 않으면 5-10 mg/kg를 추가로 투여한다. 이때 기존의 심장질환이 있는 환자에게는 금기이며 40세 이상 특히 노인환자에서는 각별한 주의가 요구되는데, 혈압이 90/60 이하로 떨어지거나, Q-T interval이 증가되거나, 부정맥이 나타나거나 하면 속도를 감소시킨다. 최근에는 심혈관계 부작용은 적고 효과는 유사하다는 이유로 valproate가 추천되기도 하며 levetiracetam, topiramate 등의 항경련제가 효과적인 경우도 적지 않으며 lacosamide, brivaracetam, perampanel 등도 유용할 것으로 보고된다. 이 시기에는 다양한 항경련제의 복합투여가 부가요법으로 사용될 수 있다. 이때는 비진정성(non-sedating)항경련제의 정맥 주사 혹은 비위관을 이용한 경관투여가 가능하다.

3. Established status epilepticus (Table 3)

Benzodiazepine으로도 경련이 지속되는 경우 일단 확립된 뇌전증지속상태(established SE)로 판단하는 것이 일반적이다. 1차 치료로서 benzodiazepine에 반응하지 않는 뇌전증지속상태에서는 phenytoin, valproate, phenobarbital, levetiracetam, 혹은 lacosamide의 부하용량을 정맥내로 투여하는 치료

Table 3. Flow chart for treatment of status epilepticus

Early Status Epilepticus: Stage I

Intravenous (IV) route available:

- Lorazepam 0.07 mg/kg (usually 4 mg) IV bolus (maximum rate 2 mg/min); if necessary can be repeated once.

OR

- Diazepam 5–10 mg IV bolus (maximum rate 5 mg/min); if necessary can be repeated once up to 20 mg.

OR

- Clonazepam 1 mg IV bolus (maximum rate 0.5 mg/min); if necessary can be repeated once after 5 min.

If IV route is difficult or not possible:

- Midazolam 10 mg buccal (5 mg in the elderly or in patients < 50 kg); if necessary can be repeated once after 10 min. Alternatively, use 10 mg/2 mL injection via buccal route.

OR

- Midazolam 10 mg intramuscularly (5 mg in the elderly or in patients < 50 kg); if necessary can be repeated once after 10 min.

OR

- Diazepam 10 mg rectal (5 mg in the elderly or in patients < 50 kg); if necessary can be repeated once after 10 min.

Established Status Epilepticus: Stage II

- Phenobarbital 10 mg/kg (range 10–20) IV bolus infusion at a max. rate of 100 mg/min.

OR

- Phenytoin 18 mg/kg (range 15–20) IV bolus infusion at max. rate of 50 mg/min.

OR

- Fosphenytoin 15 mg PE/kg (range 15–20) IV bolus infusion at max. rate of 100 mg PE/min.

OR

- Valproate 30 mg/kg (range 15–30) IV bolus infusion at 3–6 mg/kg/min.

OR

- Levetiracetam* 30 mg/kg (range 30–60) IV bolus infused over 10 min.

OR

- Lacosamide* 200–400 mg IV bolus infused over 3–5 min.

Refractory Status Epilepticus: Stage III

The following drugs need to be administered by a neurointensivist/experienced anaesthetist in an intensive care unit setting:

- Propofol 2 mg/kg IV bolus infusion, repeated if necessary, and then followed by a continuous infusion of 5–10 mg/kg/h initially, reducing to a dose sufficient to maintain a burst-suppression pattern on the EEG (usually 1–3 mg/kg/h).

OR

- Thiopental 100–250 mg IV bolus infusion given over 20 s with further 50-mg boluses every 2–3 min until seizure control, followed by a continuous IV infusion at a dose sufficient to maintain a burst-suppression pattern on the EEG (usually 3–5 mg/kg/h).

OR

- Pentobarbital 5–15 mg/kg IV bolus, followed by a continuous IV infusion at a dose sufficient to maintain a burst-suppression pattern on the EEG (usually 0.5–3 mg/kg/h).

OR

- Midazolam 0.1–0.3 mg/kg IV bolus infusion at max. rate of 4 mg/min initially, followed by a continuous IV infusion at a dose sufficient to maintain a burst-suppression pattern on the EEG (usually 0.05–0.4 mg/kg/h).

After seizure control has been achieved for at least 12 h, the drug dosage should be slowly reduced over a further 12 h. If seizures recur, the anesthetic agent should be administered again for another 12 h, and then withdrawal attempted again. This cycle may need to be repeated every 24 h until achievement of seizure control.

Continuous EEG monitoring is indicated to assess level of anesthesia (burst-suppression pattern) and abolition of ictal discharges after drug withdrawal.

Super-Refractory Status Epilepticus: Stage IV

No randomized, controlled trials are available in the literature to inform about the use of any drug in the treatment of super-refractory status epilepticus.

Maintain the use of anesthetic drugs used in Stage III

Consider the use of:

- Ketamine* 1–3 mg/kg IV bolus, followed by a continuous IV infusion at a dose sufficient to maintain a burst-suppression pattern on the EEG (usually up to 5 mg/kg/h).

As second-line therapy consider:

- Hypothermia* levels of hypothermia uncertain, usually target temperatures between 32 and 35°C continued in the first instance for 24–48 h;
- Magnesium infusion* dose of 2–6 g/h to obtain a serum level of 3.5 mmol/L;
- Pyridoxine infusion* (in young children): 180–300 mg;
- Immunologic therapy* high-dose steroids (1 g/day in adults) over 3 days and continued at lower doses (1 mg/kg/day) over 1 week; in addition, course of IV immunoglobulin (0.4 g/kg/day) over 5 days or plasma exchange;
- Ketogenic diet*;
- Emergency neurosurgery* (including focal resection, multiple subpial transection, corpus callosotomy, and hemispherectomy, even in combination).

As third-line therapy consider:

- Electroconvulsive therapy*;
- Cerebrospinal fluid drainage*.

*No randomized, controlled trials available in the literature to inform about the use of this drug/procedure in this stage of status epilepticus.

Adapted from Trinka (2015).³¹

가 사용된다. 이들 약제에 대한 무작위 대조군 연구는 아직 미진한 설정이다. 그 중에서 최근 두 개의 무작위 대조군 연구가 있었는데, Muldlamuri 등은 GCSE에서 lorazepam 이후 2차 치료로서 phenytoin과 valproate, levetiracetam을 비교하였다.¹⁰ 2차 치료에 실패할 경우 다른 약제가 2차 치료로 사용되는 연구 구조였는데, 2차 치료에서 세 가지 약제의 효과와 안전성은 차이가 없었다.⁶ Chakravarthi 등은 lorazepam 이후 2차 치료로서 levetiracetam과 phenytoin을 비교하였는데, 역시 효과와 안전성에 유의한 차이는 없었다.¹¹ 700명 이상의 환자가 포함된 22개의 연구에 대한 메타분석 결과, valproate는 75.7% (95% CI 63.7-84.8), levetiracetam은 68.5%, (95% CI 56.2-78.7), phenobarbital은 73.6% (95% CI 58.3-84.8), phenytoin은 50.2%에서 발작 조절을 보였다.¹² 현재까지의 연구들을 종합해볼 때 valproate, levetiracetam, phenobarbital, phenytoin 중 어느 한가지 약제가 다른 것들에 비해 우월하다는 결론은 낼 수는 없으나, 비록 통계적 유의성이 높지 않아도 효과 면에서 valproate에 좀 더 긍정적인 수치들을 보이고 있다. Lacosamide는 2차 약제로서 타 약제와의 비교된 연구는 전무한 실정이다.

다음 단계로는 phenobarbital이 흔히 사용되었으나 최근에는 midazolam이나 propofol 등의 정맥마취제가 흔히 사용된다. phenobarbital은 부하 용량으로 15-20 mg/kg가 일반적이거나 난치성(intractable)인 경우 고용량이 사용될 수도 있다. Midazolam이나 propofol 등은 부하 주사 후 뇌파 감시 하에 지속적인 정맥주사를 하며 용량을 조절할 수 있다. 그러나 NCSE에서 마취제를 사용하는 것이 적절한지에 대하여는 아직 논란이 있다.

4. Refractory and super-refractory status epilepticus (Table 3)

Refractory SE에서의 주된 치료는 thiopental, pentobarbital, midazolam, propofol과 같은 정맥 마취 약제들이다.¹³ 두 가지 체계적 문헌고찰(systematic review)에 따르면 어느 한 약제도 다른 것에 비해 우수하다는 근거는 없었다.^{14,15} 결국 각각의 약제가 가지고 있는 작용 기전과 부작용을 고려하여 개개 환자에게 적절한 약제를 선택하여야 한다. 한 가지 마취 약제로 치료가 실패할 경우 다른 치료를 필요로 하는데, 유일한 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 길항제인 ketamine이 주목을 받고 있다. 한 후향적 다기관 연구에 따르면 58명의 환자에서 나타난 60건의 뇌전증지속상태 중 12%에서 ketamine 투여에 의해 발작이 완전히 조절되었다.¹⁶ 소아 환자에서 ketamine 투여가 다른 마취 약제 사용시에 비해 기도 삽관률을 낮추기도 하였다.¹⁷ Ketamine을 좀 더 빨리 사용하는 것이 신경 내 수용체의 역동

학적인 변화를 감안하면 SE 조절에 도움이 된다는 제안도 있다.¹⁸ 유사하게 perampanel이나 levetiracetam이 초기부터 투여된다면 SE 치료에 긍정적인 결과를 가져올 가능성이 있다. 또한 약물 치료 외에 ketogenic diet, 면역 조절 요법, 저체온 치료 등을 고려할 수도 있다.

SE가 조절된 후에 모든 환자에서 항경련제를 유지할 것인지에 대하여는 아직 의문에 있다. 최초의 뇌전증이 SE로 발현되었거나 대사성 질환에 의하여 나타나는 SE의 경우 모든 환자에서 예방적인 목적의 항경련제 치료가 필요하지는 않다. 그러나 SE가 기존의 뇌전증환자에서 나타났거나 뇌병변에 의하여 이차적으로 나타났다면 지속적인 항경련제 치료가 필요하다.

5. Non-convulsive status epilepticus

비록 대부분의 NCSE에서 심각한 신경세포 손상의 증거는 명확하지 않지만, 일부의 보고에서 나타나는 장기간의 기억장애와 여러 연구에서 보고되는 NCSE 환자의 사망률 증가는 NCSE 역시 GCSE와 유사하게 치료하여야 함을 증명한다. 또한 장기간의 NCSE는 뇌손상 뿐 아니라 두부외상, 감염, 흡인성 폐렴 등의 위험성을 증가시킬 뿐만 아니라 명백한 전신경련뇌전증지속상태(overt GCSE)로 이행될 위험성을 갖고 있으므로 적극적인 치료가 필요하다. 또한 노인에서 NCSE가 흔하고 임상적으로 초기에 적절한 진단이나 치료결과를 판단하기 곤란한 경우가 많아 뇌파 감시는 치료에 필수적이다.

이제까지의 보고에 따른 위험인자로는 (1) 장기간의 지속적인 NCSE, (2) 감염, 대사장애, 저혈압 등의 전신적인 요인을 동반한 NCSE, (3) 뇌졸중 등의 국소적인 병변을 동반한 NCSE, (4) EEG 상 빠른 뇌전증모양방전을 보이는 NCSE 등이며 이들 환자는 위험한 환자군으로 분류할 수 있다.¹⁹ 대부분의 NCSE는 쉽게 치료되지만 초기치료에 불응성을 보이는 경우 난치성의 SE로 진행할 가능성이 높다. 또한 NCSE의 경우 의식수준을 떨어뜨릴 수 있는 전신마취제나 정맥마취제의 사용으로 합병증 및 사망률을 높일 수 있으므로 가급적 신중히 결정하여야 한다.

소발작뇌전증지속상태(absence SE, ASE)의 경우 benzodiazepine으로 대부분 쉽게 치료되며 기타 barbiturate, ethosuximide 등도 효과적이다. 급성 benzodiazepine급단에 의한 ASE는 benzodiazepine혹은 barbiturate의 단기치료에 잘 반응한다. 장기간의 치료가 필요한 경우 valproic acid가 유용하게 사용되기도 한다.²⁰

CPSE는 phenytoin이나 benzodiazepine, barbiturate 정맥주사에 잘 반응하며 carbamazepine 경구약제를 사용할 수도 있다. 그러나 CPSE의 경우 스스로 발작이 멈추는 경우도 있지만 대부분 재발되는 경향이 높고 치료를 중단하게 되는 경우는 많지 않다. 사실 NCSE에서 GCSE와 유사하게 고용량 phenobar-

bital, midazolam, propofol 혹은 pentobarbital이 필요한 경우는 드물다. 이러한 경우 topiramate나 levetiracetam²¹의 병용투여가 유용할 수 있다.

NCSE를 얼마나 적극적으로 치료할 것인가는 중요한 문제이다. 정맥마취제의 사용이 NCSE의 치료에 더 유용하기는 하지만 치료제로 인한 부작용은 NCSE치료에서는 중요하게 고려할 점이라고 할 수 있다.²² Litt 등(1998)의 연구에서 정맥내 benzodiazepine을 이용하여 중환자실에서 적극적으로 치료한 군이 일반병실에서 치료한 군에 비하여 이환율(morbidity)이 더 높았다는 보고는 후향적 연구이며 NCSE의 특수한 집단을 대상으로 하였더라도 시사하는 점이 크다고 할 것이다.²³

6. 항경련제의 부가요법

난치성 뇌전증지속상태(Refractory SE, RSE)에서의 중요한 이슈는 SE에서 보조적(adjunctive)으로 사용되는 항경련제의 유용성에 관한 문제다. 기존의 고식적인 항SE치료는 1차 치료제, 2차 치료제, 3차 치료제 등의 개념으로 사용되었다. 그러나 최근의 치료는 항경련제의 복합투여가 초기부터 이루어지고 있으며 대부분의 RSE에서는 이미 4-5가지 이상의 항경련제가 투여된다. 이는 초기의 phenytoin이나 valproic acid 혹은 levetiracetam 등이 유지되는 상황에서 다른 항경련제가 부가적으로 사용되는 경우가 흔하기 때문이다.

임상적으로는 이미 levetiracetam,²⁴ topiramate, lacosamide,²⁵ oxcarbazepine, perampanel²⁶등이 이러한 목적으로 사용되고 있으나 randomized-controlled trial에 의한 증거는 없다. 이론적으로는 perampanel이나 ketamine의 초기투여가 RSE로의 진행을 억제하거나 SE의 초기치료에 유용할 수 있으며 levetiracetam도 신경전달물질 발현을 조절하여 SE의 지속이나 악화를 막아줄 가능성이 있다. 의식을 저하시키는 항SE 치료제가 합병증을 더 잘 일으키고 사망률을 높일 수 있다는 점에서 초기의 부가요법의 중요성은 더욱 강조될 것이다.²⁷⁻²⁹

결론

현재까지 SE의 약물치료결과는 만족스럽지 못한 상황이며, 뇌파상의 뇌전증양상방전의 소실을 기준으로 하면 모든 1차 약제의 치료효과가 명백한전신경련뇌전증지속상태(overt SE)에서는 70% 이하, 미세전신경련뇌전증지속상태(subtle SE) 환자군에서는 25% 이하의 저조한 성적을 보였다.³⁰

SE는 특성상 무작위 대조군 연구가 쉽지 않거나 윤리적으로 부적절할 수 있다. 특히 SE의 단계가 올라갈수록 더욱 그러하다. 따라서 refractory 혹은 super-refractory SE의 치료는 무근거(evidence zero)의 영역이라 불리기도 한다. 최근의 여러 연구

들에도 불구하고 약물 치료의 큰 틀을 바꿀 만한 결과는 없었으며, 특히 2차 약제에 대한 무작위 대조군 연구들이 필요한 상황이다. 약물 치료 이외에도 면역 조절 요법, 마그네슘, 저체온 치료 등에 대한 연구가 추가적으로 수행되어야 할 필요가 있다.

Notes

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

Conceptualization: JMK. Data curation: JMK. Formal analysis: JMK. Funding acquisition: JMK. Investigation: JMK. Methodology: JMK. Project administration: JMK. Resources: JMK. Software: JMK. Supervision: JMK. Validation: SK. Visualization: SK. Writing—original draft: JMK. Writing—review & editing: SK.

Acknowledgments

None.

References

1. Zaccara G, Giannasi G, Oggioni R, et al. Challenges in the treatment of convulsive status epilepticus. *Seizure* 2017;47:17-24.
2. Commission on Terminology of International League Against Epilepsy. A Proposed International Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1964;5:297-306.
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. *Epilepsia* 2015;56:1515-1523.
4. Arya R, Gulati S, Kabra M, Sahu JK, Kalra V. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children: a randomized open-label study. *Epilepsia* 2011;52:788-793.
5. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591-600.
6. Holsti M, Sill BL, Firth SD, Filloux FM, Joyce SM, Furnival RA. Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:148-153.
7. Grover EH, Nazzari Y, Hirsch LJ. Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-859.
8. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *Vet-*

- erans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792-798.
9. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia* 2015;56:1275-1285.
10. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, et al. Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam—Pilot study. *Epilepsy Res* 2015;114:52-58.
11. Chakravarthi S, Goyal MK, Modi M, Bhalla A, Singh P. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci* 2015;22:959-963.
12. 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. *Seizure* 2014;23:167-174.
13. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134:2802-2818.
14. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002;43:146-153.
15. Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012;135:2314-2328.
16. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2013;54:1498-1503.
17. Ilvento L, Rosati A, Marini C, L'Erario M, Mirabile L, Guerrini R. Ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children avoids endotracheal intubation. *Epilepsy Behav* 2015;49:343-346.
18. Zeiler FA. Early Use of the NMDA Receptor Antagonist Ketamine in Refractory and Superrefractory Status Epilepticus. *Crit Care Res Pract* 2015;2015:831260.
19. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy & Behavior* 2000;1:301-314.
20. Walker M, Cross H, Smith S, et al. Nonconvulsive status epilepticus: epilepsy research foundation workshop reports. *Epilepsy Disorders* 2005;7:253-256.
21. Atefy R, Tettenborn B. Nonconvulsive status epilepticus on treatment with levetiracetam. *Epilepsy & Behavior* 2005;6:613-616.
22. Jirsch J, Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures: Developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill patients. *Clin Neurophysiol* 2007;1660-1670.
23. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Ryan DD, Henry TR. Nonconvulsive status epilepticus in critically ill elderly. *Epilepsia* 1998;39:1194-1202.
24. Möddel G, Bunten S, Dobis C, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *JNNP* 2009;80:689-692.
25. Davidson K, Newell J, Alsherbini K, Krushinski J, Jones G. Safety and Efficiency of Intravenous Push Lacosamide Administration. *Neurocrit Care* 2018;29:491-495.
26. Rahbani A, Adwane G, Jomaa N. Oral Perampanel for the Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. *Case Rep Neurol Med* 2019;2019:8537815doi: 10.1155/2019/8537815.
27. Amengual-Gual M, Sánchez Fernández I, Wainwright MS. Novel drugs and early polypharmacotherapy in status epilepticus. *Seizure* 2019;68:79-88.
28. Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, Lumley L, Eavey R, Westergaard CG. Treatment of experimental status epilepticus with synergistic drug combinations. *Epilepsia* 2017;58:e49-e53.
29. Farrokh S, Bon J, Erdman M, Tesoro E. Use of Newer Anticonvulsants for the Treatment of Status Epilepticus. *Pharmacotherapy* 2019;39:297-316.
30. Holtkamp M, Meierkord H. Nonconvulsive status epilepticus: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care setting. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:169-181.
31. Trinka E, Hofler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs* 2015;75:1499-1521.