

뇌전증 지속증의 약물치료



김재문

충남대학교병원 신경과

Pharmacologic treatment of status epilepticus

Jae-Moon Kim, MD, PhD

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

Status epilepticus(SE) is an increasingly recognized neurological issue in the clinical fields and is SE is the second-most frequent life-threatening neurological emergency following stroke. SE is associated with a high mortality rate that is largely contingent on the duration of the condition before initial treatment, the etiology of the condition, and the age of the patient. 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 stages. This review focuses on the pharmacotherapy of SE and provides recent updates on this fields. Treatment of SE is evolving as new medications become available. Three new preparations--fosphenytoin, rectal diazepam, and parenteral valproate--have implications for the management of SE. However, randomized controlled trials show that benzodiazepines should be the initial drug therapy in patients with SE and despite the paucity of clinical trials comparing medication regimens for acute seizures, there is broad consensus that immediate diagnosis and treatment are necessary to reduce the morbidity and mortality of this condition. Recent data supports midazolam and propofol may substitute phenobarbital or other long acting barbiturates to reduce the duration of sedation. Nonconvulsive SE is increasing as EEG monitoring is more available. In patients with persistent alteration of consciousness for which there is no clear etiology, physicians should be more quickly prepared to obtain EEG to identify SE. Physicians should rely on a standardized protocol for management of status epilepticus to improve care for this neurologic emergency.

Key Words: Seizure, Epilepsy, Status epilepticus, Anticonvulsants, Treatment

1. 서론

뇌전증 지속증(status epilepticus)은 뇌졸중에 이어 두 번째로 흔한 신경과적 응급상황이다. 뇌전증 지속증의 고전적 정의는 '충분한 기간 동안 지속되거나 충분히 자주 반복되어 고정적이고 지속적인 뇌전증 상태를 만드는 발작'이다.¹ 2015년 ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus의 개정된 정의에 따르면 '뇌전증 지속증은 발작 중단 기전 혹은

기전 개시의 실패로 인해 비정상적으로 긴(t_1 의 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.² 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, 전신성 경련성 뇌전증 지속증(generalized convulsive status epilepticus)의 경우 현재로서는 t_1 은 5분, t_2 는 30분으로 받아들여지고 있다. 경련성 뇌전증 지속증은 시간 경과와 치료 반응에 따라 early status epilepticus (5-10분), established status epilepticus (10-30분), refractory status epilepticus (1차 및 2차 치료에도 불구하고 발작이 지속되는 상태), super-refractory status epilepticus (24시간 경과)의 네 단계로 나눌 수 있으며, 이들 단계에 따라 치료 전략이 사용된다.

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

1. Pre-hospital treatment

빠른 일차 치료 개시를 위한 prehospital treatment 연구가 이루어지고 있는데, Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial (RAMPART)에 따르면 midazolam 근주가 lorazepam 정맥투여의 효과와 대등하였다.⁴ 141명의 어린이를 대상으로 한 연구에 따르면 비강내 lorazepam 투여가 lorazepam 정맥투여에 비해 투여 10분 이내의 발작 소실 측면에서 열등하지 않았다.⁵ 현재로서는 impending SE의 치료에 있어 lorazepam 정맥투여와 midazolam 근주가 가장 효과적인 치료로 판단되며, 병원 도착 전에 더 빠른 약물 투여가 established SE로의 진행을 억제하는데 도움이 될 가능성이 있다.

Table 1. SE의 분류

1. ILAE 기준에 따른 분류
Primary generalized Partial-onset
Primary generalized convulsive SE
Secondary GCSE
Generalized absence SE
CPSE
Atypical absence SE
SPSE
Generalized myoclonic SE
EPC
Generalized clonic SE
Rolandic SE (RSE)
Generalized tonic SE
Atonic SE
ESES
Minor SE
2. 발작의 유무에 따른 분류
Convulsive SE vs. Non-convulsive SE
3. Convulsive SE의 진행에 따른 분류
Overt SE vs. Subtle SE

Table 2. SE treatment protocol

Time (minutes)	Treatment
0	적절한 진단(의식회복 없는 반복적인 경련, 10분 이상의 지속적 경련: 병력 및 관찰), 활력징후 측정, 심전도 모니터 신속한 뇌파검사, 단 뇌파검사와 병행하여 적절한 치료 시행
5	정맥주사 확보, 생리식염수 주사, 혈액채취(혈액, 화학, 약물농도...), 저혈당이 의심되면 혈당검사, thiamine 100 mg 주사 후 50% glucose 50 mg 정주 Lorazepam (0.1 m/Kg) IV (<2 mg/min), 1회 추가투여 가능
10-20	경련 지속되면 phenytoin (20 mg/Kg) 정맥주사 (<50 mg/min, 혈압 및 심전도)
30-40	기관지 삽관 후 경련 지속되면, PB (20 mg/Kg) 정맥주사 (<100 mg/min) 후 PB 추가
40-60	midazolam 혹은 propofol 정주 혹은 pentobarbital (5-15 mg/Kg) 서서히 정주 후 0.5-5 mg/Kg/hr로 유지(EEG suppression 유지) 혈압, 심전도, 호흡 monitor

2. Impending status epilepticus (Table 2, 3)

SE의 치료는 환자의 기도확보와 산소공급으로 시작한다. 특히 SE의 경우는 호흡의 유지가 중요하다. 그 이유는 흥분되고 대사가 증가된 뇌에 정도의 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 삽입이 곤란한 경우는 short-acting muscle relaxant를 사용하는 것이 좋다. 눈으로 보이는 경련이 소실되었다고 하더라도 뇌피상의 뇌전증파에 의한 신경흥분성 신경손상과 난치성 SE로의 발전 가능성이 항상 있으므로 특히 근이완제를 사용하는 경우는 지속적인 뇌파검사가 필요하다. SE 동안에는 여러 생리 현상들이 변화하는데 일반적으로 SE 초기에는 혈압이 오르다가 15-30분이 경과하면 혈압이 감소하는데 이때는 뇌의 자동성도 상실되므로 혈압이 뇌혈류의 유일한 결정요소로 작용한다. 따라서 혈압의 적절한 유지가 매우 중요하다.

SE에서는 다양하고 많은 양의 약물투여가 불가피하여 정맥주사 경로를 확보하여야 한다. 이때 환자의 발작의 종류를 파악하여야 한다. 즉, GCSE (Generalized convulsive SE)인지 CPSE (Complex partial SE)를 포함한 NCSE (Nonconvulsive SE)인지를 구분하는 것이 예후 및 치료의 응급여부를 결정하는데 중요하다(Table 1). 또한 반복적인 발작인지 지속적인 발작인지를 알아야 한다. 이후 원인을 확인하기 위한 실험실 검사와 병행하여 치료를 시작한다. 만일 기존의 뇌전증 병력을 갖고 있는 환자라면 투약유무를 파악하여야 하며 이때 혈액의 약물농도를 측정하여야 한다. 정맥주사는 Isotonic saline으로 하며 저혈당의 가능성이 있다면 즉시 50 mL의 50% 포도당을 주사한다. 포도당은 경험적으로 주사하며 이때는 Wernicke뇌증을 예방하기 위하여 thiamine (100 mg)을 포

도당 주사와 함께 투여한다. 산소공급 후에는 기도가 잘 확보되고 있는지 알아보기 위하여 동맥혈검사를 시행한다. 초기에는 산성증이나 발열, 고혈압 등에 대하여는 초기 SE에서 흔히 나타날 수 있는 증상이므로 보류하는 것이 좋다. CT 등의 영상진단은 환자가 안정화된 이후에 시행하도록 한다.

EEG monitoring은 SE의 진단과 치료에 필수적이나 불가

능한 경우라면 적어도 발작이 중단되었지만 의식이 회복되지 않는 경우 PLEDs를 포함한 모든 졸중 뇌파(ictal activity)가 발작의 중단 후 적어도 30분 이상은 나타나지 않음을 확인하여야 한다. 최근의 연구에서 치료로 발작이 중단된 환자의 20%에서 뇌파상의 지속적인 뇌전증파가 관찰되었다.

Impending SE에서의 항경련제의 투여는 정맥투여를 원칙

Table 3. Flow chart for treatment of status epilepticus. Adapted from Trinkka (2015)¹⁵

Early Status Epilepticus: Stage I

Intravenous (IV) route available:

- Lorazepam 0.07 mg/kg (usually 4 mg) IV bolus (maximum rate 2 mg/kg); 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.

Table 3. Continued

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 [124] 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.

으로 한다. 현재까지의 항-SE 약물은 크게 benzodiazepine 이나 barbiturate로 대표되는 GABAergic drug과 phenytoin (PHT)과 같은 Na⁺-channel blocker가 주로 사용되었다. Benzodiazepine은 SE의 강력하고 효과적인 치료제로 gamma-aminobutyric acid (GABA)-A 수용체에 작용하여 염소 이온의 전도를 높여 억제성 신경전달을 향진시킨다. 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.³ 만일 lorazepam으로 SE를 효과적으로 중단시키지 못하는 경우에는 심전도 모니터링과 병행하여 phenytoin을 20 mg/Kg iv loading하고 그래도 중단되지 않으면 5-10 mg/Kg을 추가로 투여한다. 이때 기존의 심장질환이 있는 환자에서는 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 valproic acid가 추천되기도 하며 levetiracetam, topiramate 등의 항경련제가 효과적인 경우도 적지 않으며 lacosamide,

brivaracetam, perampanel 등도 유용할 것으로 보고된다.

3. Established status epilepticus (Table 3)

Benzodiazepine으로도 경련이 지속되는 경우 일단 난치성의 SE로 판단하는 것이 일반적이다. 1차 치료로서 벤조디아제핀에 반응하지 않는 뇌진중 지속증에서는 phenytoin, valproate, phenobarbital, levetiracetam, 혹은 lacosamide의 부하용량을 정맥내로 투여하는 치료가 사용된다. 이들 약제에 대한 무작위 대조군 연구는 부족하다. 최근 두 개의 무작위 대조군 연구가 있었다. Muldramuri 등은 GCSE에서 lorazepam 이후 2차 치료로서 phenytoin와 valproate, levetiracetam을 비교하였다.⁶ 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.⁷ 700명 이상의 환자가 포함된 22개의 연구에 대한 메타 분석 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.⁸ 현재까지의 연구들을 종합해볼 때 valproate, levetiracetam, phenobarbital, phenytoin 중 어느 한 가지 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 약제로

서 타 약제와의 비교된 연구는 아직 없다.

다음 단계로는 PB이 흔히 사용되었으나 최근에는 midazolam이나 propofol 등의 정맥마취제가 흔히 사용된다. PB은 loading dose로 15 mg/Kg가 일반적이나 intractable한 경우 고용량이 사용될 수도 있다. Midazolam이나 propofol 등은 loading dose후에 지속적인 정맥주사를 하며 뇌파검사를 관찰하면서 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.⁹ 두 개의 systemic review에 따르면 어느 한 약제도 다른 것에 비해 우수하다는 근거는 없었다.^{10,11} 결국 각각의 약제가 가지고 있는 작용 기전과 부작용을 고려하여 개개 환자에게 적절한 약제를 선택하여야 한다. 한 가지 마취 약제에 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 뇌전증 지속증 중 12%에서 ketamine 투여에 의해 발작이 완전히 조절되었다.¹² 소아 환자에서 ketamine 투여가 다른 마취 약제 사용시에 비해 기도 삽관률을 낮추기도 하였다.¹³ Ketamine을 좀 더 빨리 사용하는 것이 발작 조절에 도움이 된다는 제안도 있다.¹⁴ 약물 치료 외에 ketogenic diet, 면역 조절 요법, 저체온 치료 등을 고려할 수도 있다.

SE가 조절된 후에 모든 환자에서 항경련제를 유지할 것인지에 대하여는 아직 의문이 있다. 초뇌전증이 SE로 발생되었거나 대사성 질환에 의하여 나타나는 SE의 경우 모든 환자에서 예방적인 목적의 항경련제 치료가 필요하지는 않다. 그러나 SE가 기존의 뇌전증 환자에서 나타났거나 뇌병변에 의하여 이차적으로 나타났다면 지속적인 항경련제 치료가 필요하다.

5. NCSE

비록 대부분의 NCSE에서 심각한 신경세포의 손상의 증거는 명확하지 않지만 일부의 보고에서 나타나는 장기간의 기억장애와 여러 연구에서 보고되는 바와 같이 NCSE 환자의 사망률이 증가된다는 면에서 NCSE 역시 GCSE와 유사하게 치료하여야 함을 증명한다. 또한 장기간의 NCSE는 뇌손상 뿐 아니라 두부외상, 감염, 흡인성 폐렴 등의 위험성을 증가

시킬 뿐 아니라 overt GCSE로 이행될 위험성을 갖고 있으므로 적극적인 치료가 필요하다.

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) EEG상 빠른 뇌전증파를 보이는 NCSE 등은 위험한 환자군으로 분류할 수 있다.¹⁶ 대부분의 NCSE는 쉽게 치료되지만 초기치료에 불응성을 보이는 경우 난치성의 SE로 진행할 가능성이 높다.

ASE의 경우 benzodiazepine으로 대부분 쉽게 치료되며 기타 CO₂ inhalation, barbiturate, ESM 등이 효과적이며 phenytoin 정맥주사도 유용하다. 급성의 benzodiazepine-withdrawal에 의한 ASE는 benzodiazepine/barbiturate short-term therapy에 잘 반응한다. 장기간의 치료가 필요한 경우 valproic acid가 유용하게 사용되기도 한다.

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 pentothal이나 high dose PB, 혹은 didazolam, propofol이 필요한 경우는 거의 없을 것으로 판단된다. 이러한 경우 topiramate나 levetiracetam¹⁷의 병용투여가 유용할 수 있다.

NCSE를 얼마나 적극적으로 치료할 것인가는 중요한 문제이다. Pentobarbital이나 IV propofol/midazolam 등이 NCSE의 치료에 더 유용하기는 하지만 치료제로 인한 부작용은 NCSE치료에서는 중요하게 고려할 점이라고 할 수 있다.¹⁸ 이러한 점에서 Litt 등(1998)의 연구에서 ICU에서 정맥내 benzodiazepine을 이용하여 적극적으로 치료한 군이 일반병실에서 치료한 군에 비하여 더 morbidity가 높았다는 보고는 후향적 연구이며 NCSE의 특수한 집단을 연구한 결과라고 하더라도 시사하는 점이 크다고 할 것이다.¹⁹

결론

현재까지 SE의 약물치료결과는 만족스럽지 못하여 모든 1차 약제의 치료효과가 뇌파상의 뇌전증파의 소실을 기준으로 하면 overt SE에서는 70% 이하, subtle SE 환자군에서는 25% 이하의 저조한 성적을 보였다.

SE는 그 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 연구들에도 불구하고 약물 치료의 큰 틀을 바꿀 만한 결과는 없다. 특히 2차 약제에 대한 무작위 대조군 연구들이 필요한 상황이다. 추가로, 약물 치료 외에도 면역 조절 요법, 마그네슘, 저체온 치료 등에 대한 연구가 필요하겠겠다.

References

1. Commission on Terminology of International League Against Epilepsy. A Proposed International Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1964;5:297-306.
2. 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;56:1515-1523.
3. Alvarez V, Lee JW, Drislane FW, Westover MB, Novy J, Dworetzky BA, et al. Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam, and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia* 2015;56:1275-1285.
4. Silbergerleit 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; 366:591-600.
5. 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.
6. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS, 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.
7. 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.
8. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five anti-epileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014;23:167-174.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Gaspard N, Foreman B, Judd LM, Brenton JN, Nathan BR, McCoy BM, et al. Intravenous ketamine for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2013;54:1498-1503.
13. 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.
14. Zeiler FA. Early Use of the NMDA Receptor Antagonist Ketamine in Refractory and Superrefractory Status Epilepticus. *Crit Care Res Pract* 2015;2015:831260.
15. Trinka E, Hofler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs* 2015;75:1499-1521.
16. Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy & Behavior* 2000; 1:301-314.
17. Atefy R, Tettenborn B. Nonconvulsive status epilepticus on treatment with levetiracetam. *Epilepsy & Behavior* 2005;6: 613-616.
18. 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.
19. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Ryan DD, Henry TR. Nonconvulsive status epilepticus in critically ill elderly. *Epilepsia* 1998;39:1194-1202.