

Цефепим-индуцированная энцефалопатия

Пушкар Т.Н.¹, Власов П.Н.¹, Белякова-Бодина А.И.², Брутян А.Г.²

¹Кафедра нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

¹Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ²Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Цефепим — цефалоспориновый антибиотик четвертого поколения, широко применяемый в клинической практике при патологии различных систем организма. В статье приведено описание клинического наблюдения пациентки, у которой через 3 дня после назначения цефепима было отмечено снижение уровня сознания, расцененное как энцефалопатия. Цефепим-индуцированная нейротоксичность характеризуется токсической энцефалопатией, которая проявляется через 2–6 дней после начала приема препарата и проходит через 1–3 дня после его отмены. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при этом регистрируются генерализованные периодические разряды (ГПР) трифазной морфологии или паттерн, соответствующий критериям бессудорожного эпилептического статуса (БСЭС). В приведенном наблюдении на ЭЭГ регистрировались стимул-индуцированные ГПР трифазной морфологии частотой 1,5 Гц; проба с внутривенным введением антиэпилептического препарата (леветирацетам) оказалась отрицательной. Через день после отмены цефепима уровень сознания пациентки возвратился к исходному, а на ЭЭГ полностью регрессировали периодические разряды. Таким образом, цефепим может вызывать энцефалопатию у пациентов с ритмической или периодической активностью на ЭЭГ, особенно при наличии стимул-индуцированного компонента. В ряде случаев при применении цефепима возможно развитие эпилептических приступов и БСЭС.

Ключевые слова: цефепим; энцефалопатия; бессудорожный эпилептический статус; электроэнцефалография; SIRPIDs.

Контакты: Павел Николаевич Власов; vpn_neuro@mail.ru

Для ссылки: Пушкар ТН, Власов ПН, Белякова-Бодина АИ, Брутян АГ. Цефепим-индуцированная энцефалопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-76-81

Cefepime-induced encephalopathy

Pushkar T.N.¹, Vlasov P.N.¹, Belyakova-Bodina A.I.², Broutian A.G.²

¹Department of nervous diseases of Medical Faculty, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Research Center of Neurology, Moscow

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ²80, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125367, Russia

Cefepime is a fourth-generation cephalosporin antibiotic widely used in clinical practice for various organ systems pathology treatment. The article describes the clinical observation of a patient who, 3 days after cefepime administration, had a decrease in the level of consciousness, regarded as encephalopathy. Cefepime-induced neurotoxicity is characterized by toxic encephalopathy, which manifests 2–6 days after the start of the treatment with this drug and disappears 1–3 days after its withdrawal. Electroencephalography (EEG) abnormalities include generalized periodic discharges (GPR) of triphasic morphology or a pattern corresponding to the criteria for non-convulsive status epilepticus (BSES). In our observation, the EEG recorded stimulus-induced GPRs of triphasic morphology with a frequency of 1.5 Hz; a test with intravenous administration of an antiepileptic drug (levetiracetam) was negative. A day after the withdrawal of cefepime, the patient's level of consciousness returned to the initial level, and on the EEG periodic discharges completely regressed. Thus, cefepime may cause encephalopathy in patients with rhythmic or intermittent EEG activity, especially in the presence of a stimulus-induced component. In some cases, the use of cefepime may develop epileptic seizures and BSES.

Keywords: cefepime; encephalopathy; non-convulsive status epilepticus; electroencephalography; SIRPIDs.

Contact: Pavel Nikolaevich Vlasov; vpn_neuro@mail.ru

For reference: Pushkar TN, Vlasov PN, Belyakova-Bodina AI, Broutian AG. Cefepime-induced encephalopathy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):76–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-76-81

Непрерывный электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг все чаще используется в условиях нейрореанимации с целью отслеживания динамики функционального состояния головного мозга и, в частности, диагностики бессудорожного эпилептического статуса (БСЭС) как причины необъяснимого нарушения уровня сознания. Несмотря на разработанные ЭЭГ-критерии БСЭС,

установление этого диагноза все еще может быть трудным, особенно из-за неоднозначного значения некоторых ЭЭГ-паттернов, например периодических разрядов частотой менее 2,5 Гц. Затруднения в диагностике критических состояний влекут за собой неадекватное лечение, что отражается на их исходе и прогнозе заболевания/ислечения.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Н., 77 лет, без клинически значимой соматической патологии, госпитализирована для выполнения плановой операции по декомпрессии позвоночного канала на уровне L_{III-V}, транспедикулярной стабилизации L_{III-V}. Через несколько дней после операции у пациентки развились осложнения в виде менингоэнцефалита, вентрикулита, что потребовало ревизии послеоперационной раны и наружного вентрикулярного дренирования. Была назначена антибиотикотерапия цефепимом 1000 мг внутривенно 2 раза в сутки через 12 ч. Отмечен положительный эффект в виде нормализации температуры тела. Пациентка находилась в сознании, при осмотре по Шкале комы Глазго (ШКГ) – 13 баллов. Однако через 3 сут после назначения цефепима у пациентки было отмечено снижение уровня сознания (5 баллов по ШКГ). Для выявления причины внезапного снижения уровня сознания выполнено МРТ-исследование головного мозга, которое не выявило возможной церебральной причины коматозного состояния. Результаты анализов крови и цереброспинальной жидкости также не могли объяснить нарушение сознания. Для исключения БСЭС проведен видео-ЭЭГ-мониторинг: зарегистрированы высокоамплитудные генерализованные периодические разряды (ГПР) трифазной морфологии, частотой 1,5–1,7 Гц (рис. 1, а). Согласно критериям Американского общества клинических нейрофизиологов (American Clinical Neurophysiology Society, ACNS) 2021 г., данный паттерн относится к иктально-интериктальному континууму, т. е. возможно БСЭС [1]. При дальнейшей регистрации видео-ЭЭГ, когда пациентка находилась в покое, отмечено исчезновение ГПР (рис. 1, б), однако при попытке измерения артериального давления, а также при манипуляциях с электродной шапочкой ГПР появлялись снова и исчезали при отсутствии стимуляции (рис. 1, в). Таким образом, они были расценены как стимул-индуцированные ритмические, периодические или иктальные разряды (stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges, SIRPIDs), а именно – стимул-индуцированные ГПР.

В соответствии с протоколом по диагностике БСЭС в случае регистрации иктально-интериктального континуума на ЭЭГ проводится проба

с внутривенным введением антиэпилептических препаратов (АЭП). Соответственно, при клиническом и ЭЭГ-улучшении на фоне введения АЭП БСЭС считается подтвержденным, и может быть начато соответствующее лечение. Для того чтобы избежать влияния диазепама на ЭЭГ, была проведена проба с леветирацетамом: 1500 мг препарата было введено внутривенно болюсно на протяжении 15 мин, однако введение не привело ни к клиническому улучшению, ни к изменению параметров ЭЭГ. Таким образом, диагноз БСЭС оставался

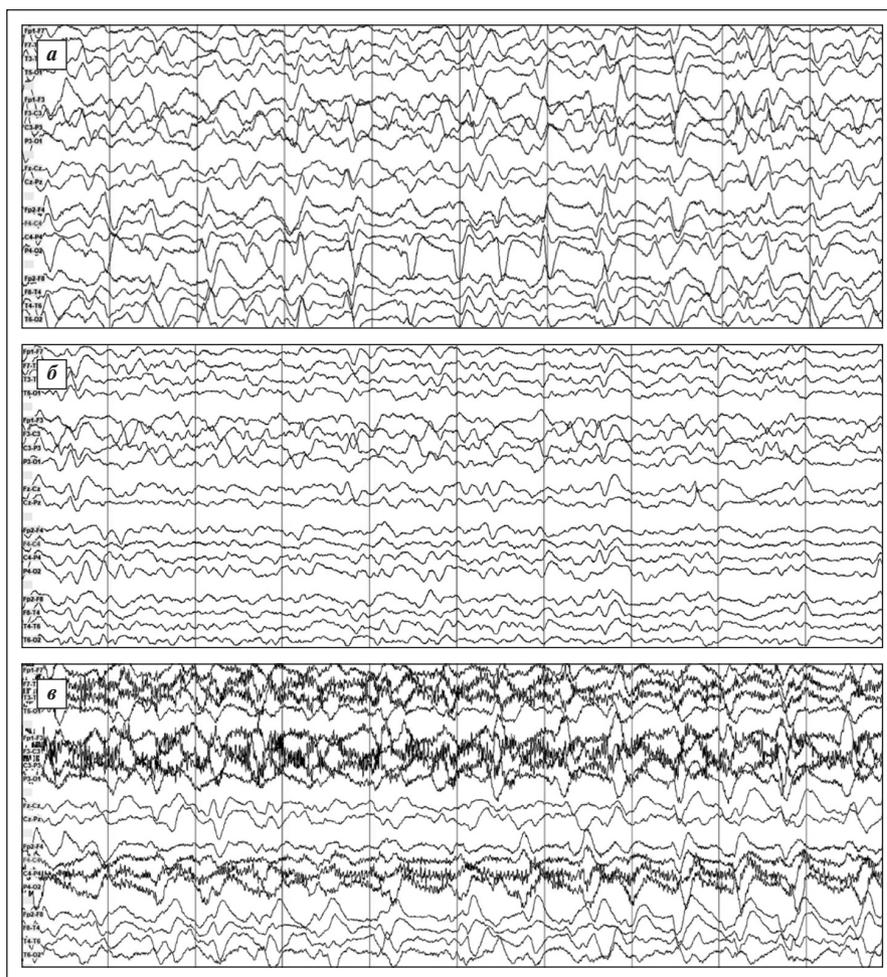


Рис. 1. Эпохи ЭЭГ по системе 10–20 (скорость 30 мм/с, полоса пропускания 1–70 Гц, чувствительность 7 мкВ/мм, сетевой режктор включен), полученные у пациентки (5 баллов по ШКГ).

а – высокоамплитудные ГПР трифазной морфологии, частотой 1,5–1,7 Гц;

б – продолжение записи, пациентка в покое. Отмечено исчезновение ГПР.

Диффузное дельта-, тета-замедление корковой ритмики;

в – ЭЭГ после тактильной стимуляции: отмечается появление ГПР, которые можно расценить как стимул-индуцированные ритмические, периодические или иктальные разряды (SIRPIDs)

Fig. 1. EEG epochs according to the 10–20 system (speed 30 mm/s, bandwidth 1–70 Hz, sensitivity 7 μ V/mm, rejector circuit is on) obtained from the patient (Glasgow coma scale (GCS) score 5).

а – high-amplitude GPR of three-phase morphology, frequency 1.5–1.7 Hz;

б – continuation of the recording, the patient is at rest. The disappearance of the GPR is noted. Diffuse delta, theta slowing down of cortical rhythm;

в – EEG after tactile stimulation: the appearance of GPR is noted, which can be regarded as stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges – SIRPIDs

вероятным, но не подтвержденным. Проанализировав возможную связь снижения уровня сознания с введением цефепима, а также тот факт, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, было высказано предположение о том, что это состояние ятрогенное и развилось в результате назначения цефепима. Исходя из этого и в связи с нормализацией температуры цефепим был отменен, а уже на следующий день после отмены лекарства пациентка пришла в сознание (13 баллов по ШКГ); на ЭЭГ появился основной ритм и полностью регрессировали периодические разряды (рис. 2).

Обсуждение

Цефепим – цефалоспориновый антибиотик четвертого поколения, был одобрен для применения в 1996 г. Он широко используется для лечения тяжелых бактериальных инфекций, поскольку действует как против грамотрицательных, так и против грамположительных штаммов бактерий.

Первые данные по безопасности в клинических испытаниях цефепима были достаточно благоприятными. Примерно у 3% из 2032 пациентов, получавших цефепим, наблюдались побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, включая головную боль (2,4%), головокружение (0,7%) и бессонницу (0,6%). У 11 (0,2%) пациентов развились судороги, но только в трех (0,1%) из этих случаев была установлена возможная связь с терапией цефепимом [2]. По мере накопления опыта по широкому применению препарата стало известно, что цефепим может быть связан с нейротоксическими побочными эффектами, вызывая тяжелую, но обратимую энцефалопатию, БСЭС, миоклонические, тонико-клонические судороги. Оказалось, что пациенты с почечной недостаточностью особенно подвержены риску этих побочных эффектов, хотя те же токсические эффекты были зарегистрированы у пациентов без сопутствующей почечной недостаточности [3].

Цефепим-индуцированная нейротоксичность (ЦИН) впервые была описана в 1999 г. у пациента с тер-

минальной стадией почечной недостаточности, которому проводился гемодиализ [4]. У него развились нарушение сознания, миоклонус и билатеральные тонико-клонические судороги. При этом в сыворотке крови отмечалась повышенная концентрация цефепима. ЦИН в основном возникает у пациентов с нарушением функции почек, которым вводили цефепим без коррекции дозы, поскольку 85% цефепима выводится через почки [5, 6]. Однако ЦИН также наблюдалась у пациентов, получавших скорректированные в зависимости от функции почек дозы [7–9], и даже у пациентов с нормальной функцией почек [9–12].

В исследовании с выполнением терапевтического лекарственного мониторинга цефепима в крови среди 319 человек нейротоксичность отмечалась у 23,2% (74 из 319 человек). Наиболее частыми симптомами были спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации и снижение уровня сознания, включая кому. Среднее время от начала приема цефепима до развития неврологических симптомов составило два дня. У подавляющего большинства пациентов (96%) лечение цефепимом было скорректировано по концентрации в крови или прекращено после появления симптомов. В среднем через два дня после прекращения терапии у 81% пациентов полностью или частично регрессировали отмеченные симптомы. Более высокие концентрации цефепима в плазме коррелировали с высоким риском нейротоксичности. Нейротоксические побочные эффекты не наблюдались ниже минимальной концентрации 7,7 мг/л, а уровни выше 38,1 мг/л всегда приводили к неврологическим побочным эффектам [13].

В настоящее время патофизиология ЦИН до конца не изучена, предполагается, что она связана с зависимым от концентрации препарата в крови конкурентным ингибированием рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [14]. Цефалоспорины могут также уменьшать высвобождение ГАМК из нервных окончаний или увеличивать высвобождение возбуждающих аминокислот [15]. Благодаря этим механизмам лечение цефепимом смещает баланс между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами, что приводит к гипервозбудимости нейронов и различному спектру клинических проявлений, наиболее тяжелое из которых – энцефалопатия.

По результатам разных исследований, в среднем после введения цефепима изменение уровня сознания возникает в течение 4 сут (от 2 до 6) [6, 16], по некоторым данным – до 15 дней [11]. Примерно в трети зарегистрированных случаев сообщалось о БСЭС, а билатеральные тонико-клонические судороги были крайне редки [16]. Достаточно часто у пациентов с ЦИН развивается миоклонус [17, 18]. На ЭЭГ могут быть зарегистрированы ГПР, в том числе с трифазной морфологией, или паттерн, соответствующий критериям БСЭС.

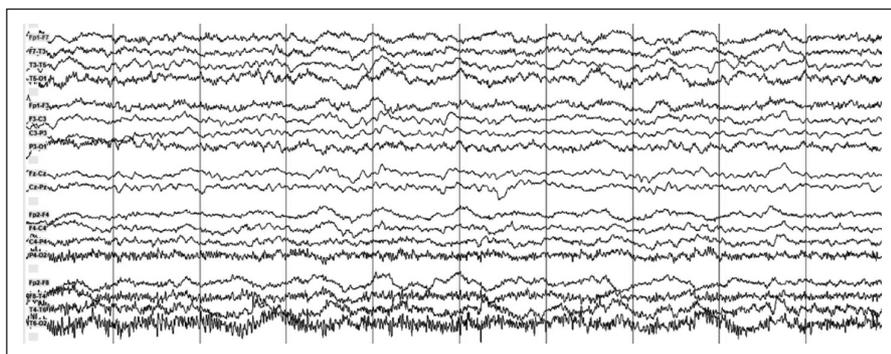


Рис. 2. Эпохи ЭЭГ по системе 10–20 (скорость 30 мм/с, полоса пропускания 1–70 Гц, чувствительность 7 мкВ/мм, сетевой режектор включен), полученные у пациентки на следующий день после отмены цефепима (13 баллов по ШКГ). Исчезновение ГПР, появление основного ритма

Fig. 2. EEG epochs according to the 10–20 system (speed 30 mm/s, bandwidth 1–70 Hz, sensitivity 7 μ V/mm, rejector circuit is on) obtained from the patient the day after ceftazidime discontinuation (13 GCS points). The disappearance of the GPR, the appearance of the main rhythm

К настоящему времени выяснено, что ГПП с трифазной морфологией могут наблюдаться при широком спектре энцефалопатий. Кроме того, описано несколько случаев цефепим-индуцированной энцефалопатии (ЦИЭ) с регистрацией на ЭЭГ SIRPIDs [19, 20], определяющихся как периодические, ритмичные или ик탈ные разряды, возникновение которых провоцируется внешними стимулами (например, растиранием грудины, уходом за пациентом, осмотром или слуховыми стимулами) [21], сопровождающиеся клиническими проявлениями или без них (фокальные/генерализованные судороги либо их отсутствие). Являются ли SIRPIDs сами по себе икталным явлением и требуется ли их агрессивное лечение с использованием АЭП, остается предметом дискуссии. В исследовании ЭЭГ 43 пациентов с SIRPIDs у 10 (23,3%) регистрировались электрографические приступы [22]. В крупном многоцентровом исследовании ЭЭГ-мониторинга 4772 пациентов выявлено, что латерализованные и генерализованные периодические разряды и латерализованная ритмичная дельта-активность значительно повышали вероятность судорог, особенно на частотах более 2 Гц [23]. Однако однофотонная эмиссионная компьютерная томография, выполненная пациентам с SIRPIDs, не показала увеличения мозгового кровотока, характерного для активного икталного процесса [24, 25]. Несмотря на это при выявлении SIRPIDs обычно следуют тактике лечения основного регистрируемого на ЭЭГ паттерна [26].

J.D. Triplett и соавт. [27] проанализировали ЭЭГ из 37 наблюдений ЦИЭ, опубликованных в международной литературе, 30 из которых описаны как БСЭС, а семь — как ГПП с трифазной морфологией. При этом на 33 ЭЭГ регистрировались ГПП с трифазной морфологией, на одной — ГПП в виде комплексов «острая — медленная волна», а три ЭЭГ не могли быть правильно расценены. Авторы пришли к выводу, что большинство представленных ЭЭГ могли быть неправильно интерпретированы, так как описание ЭЭГ не удовлетворяло рабочим критериям установленного БСЭС [28, 29], поскольку после внутривенного введения бензодиазепинов в большинстве зарегистрированных случаев наблюдалось временное или частичное улучшение ЭЭГ-показателей [10, 30], а немедленное клиническое улучшение наступало исключительно в нескольких случаях [31, 32]. При этом известно, что бензодиазепины могут подавить и неэпилептогенные ГПП с трифазной морфологией [27, 33, 34]. Во-вторых, большинство пациентов выздоравливали только после прекращения приема цефепима, а быстрое выведение цефепима с помощью гемодиализа заметно ускоряло выздоровление пациентов по сравнению с противозепилептической терапией — с двух дней до одного дня [16].

Единственным подтвержденным эффективным лечением ЦИЭ является прекращение приема цефепима. Результат метаанализа описанных 135 клинических случаев показал, что при подозрении на ЦИЭ наиболее часто прибегали к полной отмене цефепима (81%) или к уменьшению его дозы (4%), иногда в сочетании с применением АЭП, что приводило к клиническому выздоровлению или улучшению в течение одного-трех дней у большинства пациентов. АЭП обычно не показаны, если у пациента нет судорожных приступов или подтвержденного БСЭС [35]. Для быстрого удаления цефепима из крови и цереброспинальной жидкости

и ускорения выздоровления пациента применяют гемодиализ. Имеется несколько сообщений о его успешном использовании [36, 37].

Возможность провокации эпилептических приступов цефалоспоринами следует учитывать, в частности, пациентам, страдающим эпилепсией, что влияет на тактику лечения. В недавнем наблюдении пациента 65 лет с фокальной эпилепсией, находившегося в 4-летней ремиссии, после проведения урологической операции и терапии цефалоспоринами развился однократный приступ с фокальным началом и переходом в билатеральные тонико-клонические судороги. Кроме назначения цефалоспорина четвертого поколения, других факторов провокации (нарушение общего и медикаментозного режимов) выявлено не было, поэтому схема лечения АЭП не была изменена, и у пациента вновь наблюдается медикаментозная ремиссия на протяжении 14 мес.

Заключение

В официальной инструкции к препарату цефепим (Регистр лекарственных средств) среди побочных действий наиболее часто отмечаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции. Со стороны нервной системы описана головная боль, редко — судороги, парестезии, головокружение, изменение вкуса. Однако по мере накопления опыта по его применению была выделена ЦИЭ, о которой следует знать практическим врачам и которая может стать причиной изменения неврологического статуса пациентов. ЦИЭ обычно возникает через 2–6 сут после начала применения цефепима, и ее следует заподозрить при остром нарушении сознания без другой выявленной причины, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. У таких пациентов для профилактики ЦИЭ необходима коррекция дозы цефепима в зависимости от функции почек. Значительно реже ЦИЭ развивается у пациентов с нормальной функцией почек, как в нашем случае.

Проанализированная литература и собственное наблюдение свидетельствуют о том, что ЦИЭ может протекать без эпилептического компонента и с эпилептическими проявлениями (генерализованный судорожный, миоклонический, фокальный моторный статус и др. либо БСЭС). Пациенты, у которых клинико-электроэнцефалографическая картина интерпретирована как БСЭС, получают более агрессивную терапию АЭП, что увеличивает лекарственную нагрузку на организм и повышает вероятность возникновения побочных эффектов. Более того, диагноз БСЭС может отвлекать врача от поиска причины и от проведения этиопатогенетического лечения (прекращение гемодиализа и/или приема цефепима). Ранее выявление этого состояния и отмена препарата могут привести к полному выздоровлению пациента. В настоящее время применение АЭП при ЦИЭ показано только пациентам с судорожными приступами или подтвержденным БСЭС. В описанном клиническом случае у пациентки с нормальной функцией почек состояние однозначно было расценено на диагностическом этапе как ЦИЭ. Введение АЭП не привело ни к изменениям на ЭЭГ, ни к клиническому улучшению. На основании диагноза ЦИЭ отменен цефепим, что вызвало полный регресс симптомов энцефалопатии.

1. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol.* 2021 Jan 1;38(1):1-29. doi: 10.1097/WNP.0000000000000806
2. Neu HC. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med.* 1996 Jun 24;100(6A):68S-75S. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00110-6
3. Dakdouki GK, Al-Awar GN. Cefepime-induced encephalopathy. *Int J Infect Dis.* 2004 Jan;8(1):59-61. doi: 10.1016/j.ijid.2003.09.003
4. Wong KM, Chan WK, Chan YH, Li CS. Cefepime-related neurotoxicity in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Sep;14(9):2265-6. doi: 10.1093/ndt/14.9.2265
5. Sutter R, Rüegg S, Tschudin-Sutter S. Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology.* 2015 Oct 13;85(15):1332-41. doi: 10.1212/WNL.0000000000002023
6. Appa AA, Jain R, Rakita RM, et al. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Oct 10;4(4):ofx170. doi: 10.1093/ofid/ofx170
7. Gangireddy VG, Mitchell LC, Coleman T. Cefepime neurotoxicity despite renal adjusted dosing. *Scand J Infect Dis.* 2011 Oct;43(10):827-9. doi: 10.3109/00365548.2011.581308
8. Nakagawa R, Sato K, Uesaka Y, et al. Cefepime-induced encephalopathy in end-stage renal disease patients. *J Neurol Sci.* 2017 May 15;376:123-8. doi: 10.1016/j.jns.2017.03.018
9. Li HT, Lee CH, Wu T, et al. Clinical, Electroencephalographic Features and Prognostic Factors of Cefepime-Induced Neurotoxicity: A Retrospective Study. *Neurocrit Care.* 2019 Oct;31(2):329-37. doi: 10.1007/s12028-019-00682-y
10. Maganti R, Jolin D, Rishi D, Biswas A. Nonconvulsive status epilepticus due to cefepime in a patient with normal renal function. *Epilepsy Behav.* 2006 Feb;8(1):312-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2005.09.010
11. Thabet F, Al Maghrabi M, Al Barraq A, Tabarki B. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus: case report and review. *Neurocrit Care.* 2009;10(3):347-51. doi: 10.1007/s12028-008-9166-8
12. Meillier A, Rahimian D. Cefepime-induced encephalopathy with normal renal function. *Oxf Med Case Reports.* 2016 Jun 1;2016(6):118-20. doi: 10.1093/omcr/omw042
13. Boschung-Pasquier L, Atkinson A, Kastner LK, et al. Cefepime neurotoxicity: thresholds and risk factors. A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Mar;26(3):333-9. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.028
14. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, et al. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockade in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology.* 2003 Sep;45(3):304-14. doi: 10.1016/s0028-3908(03)00188-6
15. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, et al. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Jan;39(1):232-7. doi: 10.1128/AAC.39.1.232
16. Lee S-J. Cefepime-induced neurotoxicity. *J Neurocrit Care.* 2019;12(2):74-84. doi: 10.18700/jnc.190109
17. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, et al. Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy. *Crit Care.* 2013 Nov 7;17(6):R264. doi: 10.1186/cc13094
18. Zimmermann P, Camenzind D, Beer JH, Tarnutzer AA. Negative myoclonus as the leading symptom in acute cefepime neurotoxicity. *BMJ Case Rep.* 2021 Apr 8;14(4):e239744. doi: 10.1136/bcr-2020-239744
19. Johnson E, Hannawi Y, Martinez NC, Ritzl EK. Cefepime-Associated SIRPIDs in a Patient With Normal Renal Function. *Neurohospitalist.* 2016 Oct;6(4):167-9. doi: 10.1177/1941874415611180
20. Passarelli V, da Conceicao MP, Tres ES, et al. Stimulus-induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges (SIRPDs) associated with seizures in cefepime neurotoxicity. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 Aug;72(8):643-4. doi: 10.1590/0004-282x20140094
21. Hirsch LJ, Claassen J, Mayer SA, Emerson RG. Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill. *Epilepsia.* 2004 Feb;45(2):109-23. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.38103.x
22. Braksick SA, Burkholder DB, Tsetsou S, et al. Associated Factors and Prognostic Implications of Stimulus-Induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges. *JAMA Neurol.* 2016 May 1;73(5):585-90. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.0006
23. Rodriguez Ruiz A, Vlachy J, Lee JW, et al; Critical Care EEG Monitoring Research Consortium. Association of Periodic and Rhythmic Electroencephalographic Patterns With Seizures in Critically Ill Patients. *JAMA Neurol.* 2017 Feb 1;74(2):181-8. doi: 10.1001/jama-neurol.2016.4990
24. Zeiler SR, Turtzo LC, Kaplan PW. SPECT-negative SIRPIDs argues against treatment as seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2011 Oct;28(5):493-6. doi: 10.1097/WNP.0b013e318231c00a
25. Smith CC, Tatum WO, Gupta V, et al. SPECT-negative SIRPIDs: less aggressive neurointensive care? *J Clin Neurophysiol.* 2014 Jun;31(3):e6-10. doi: 10.1097/WNP.0000000000000090
26. Johnson EL, Kaplan PW, Ritzl EK. Stimulus-Induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges (SIRPIDs). *J Clin Neurophysiol.* 2018 May;35(3):229-33. doi: 10.1097/WNP.0000000000000434
27. Triplett JD, Lawn ND, Chan J, Dunne JW. Cephalosporin-related neurotoxicity: Metabolic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus? *J Clin Neurosci.* 2019 Sep;67:163-6. doi: 10.1016/j.jocn.2019.05.035
28. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 2013 Sep;54 Suppl 6:28-9. doi: 10.1111/epi.12270
29. 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 Oct;56(10):1515-23. doi: 10.1111/epi.13121
30. Bora I, Demir AB, Uzun P. Nonconvulsive status epilepticus cases arising in connection with cephalosporins. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016 May 20;6:23-7. doi: 10.1016/j.ebcr.2016.04.005
31. Tchapyjnikov D, Luedke MW. Cefepime-Induced Encephalopathy and Nonconvulsive Status Epilepticus: Dispelling an Artificial Dichotomy. *Neurohospitalist.* 2019 Apr;9(2):100-4. doi: 10.1177/1941874418803225
32. Chang YM. Cefepime-induced nonconvulsive status epilepticus as a cause of confusion in an elderly patient. *J Formos Med Assoc.* 2015 Mar;114(3):290-1. doi: 10.1016/j.jfma.2013.05.002
33. O'Rourke D, Chen PM, Gaspard N, et al. Response Rates to Anticonvulsant Trials in Patients with Triphasic-Wave EEG Patterns of Uncertain Significance. *Neurocrit Care.* 2016 Apr;24(2):233-9. doi: 10.1007/s12028-015-0151-8
34. Баранова ЕА, Данилова ТВ, Халитов ИР, Синкин МВ. Бессудорожный эпилептический статус с электрографическим паттерном трифазных волн. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020;14(1):97-103. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.11 [Baranova EA, Danilova TV, Khalitov IR, Sinkin MV. Nonconvulsive status epilepticus with triphasic wave son EEG. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020;14(1):98-103. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.11 (In Russ.)].
35. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care.* 2017 Nov 14;21(1):276. doi: 10.1186/s13054-017-1856-1

36. Mani LY, Kissling S, Viceic D, et al. Intermittent hemodialysis treatment in cefepime-induced neurotoxicity: case report, pharmacokinetic modeling, and review of the literature. *Hemodial Int.* 2015 Apr;19(2):333-43. doi: 10.1111/hdi.12198
37. Suarez-de-la-Rica A, Hernandez-Gancedo C, Lopez-Tofino A, et al. Severe cefepime-induced status epilepticus treated with haemofiltration. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016 Jun-Jul;63(6):353-6. doi: 10.1016/j.redar.2015.08.005

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2023/27.05.2023/29.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пушкарь Т.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7437-5214>

Власов П.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>

Белякова-Бодина А.И. <https://orcid.org/0000-0002-2339-8483>

Брутян А.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6381-2925>