

Эпилепсия у больных с глиобластомой: механизмы возникновения и проблемы лечения (часть 1)

А. В. Василенко^{1,2}, А. Ю. Улитин^{1,2}, И. А. Лебедев³, Н. Р. Аблаев¹, М. В. Диконенко¹,
А. С. Мансуров¹, М. М. Шайхов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

РЕЗЮМЕ

Эпилепсия, вызванная глиобластомой, требует внимательного изучения комбинации вызывающих ее факторов с комплексным подходом к профилактике и полному купированию при возникновении таких припадков. Основные взаимосвязанные вопросы должны быть рассмотрены при лечении эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой. Контроль над судорогами часто требует введения противоэпилептических препаратов одновременно с другими видами лечения, включающими хирургию, лучевую и химиотерапию. Фармакологические взаимодействия между противоэпилептическими препаратами и антинеопластическими агентами могут изменять активность обоих методов лечения, снижая их эффективность и увеличивая вероятность развития побочных эффектов, связанного с обеими терапиями. Представленный литературный обзор резюмирует новые патофизиологические пути, связанные с глиобластомой и участвующие в эпилептогенезе, а также описывает взаимодействие между противоэпилептическими препаратами и онкологическим лечением. В статье уделяется особое внимание влиянию лечения на выживание, представлены доказательства эффективности противоэпилептического лечения, включая потенциальную полезность новых противоэпилептических препаратов третьего поколения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоль-ассоциированная эпилепсия, глиобластома, глиома высокого класса, противоэпилептические препараты, химиотерапия, побочные эффекты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epilepsy in patients with glioblastoma: Mechanisms of occurrence and problems of treatment (part 1)

A. V. Vasilenko^{1,2}, A. Yu. Ulitin^{1,2}, I. A. Lebedev³, N. R. Ablaev¹, M. V. Dikonenko¹,
A. S. Mansurov¹, M. M. Shaikhov¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

SUMMARY

Glioblastoma-related epilepsy requires paying careful attention to a combination of factors with an integrated approach. Major interrelated issues must be considered in the seizure care of glioblastoma patients. Seizure control frequently requires the administration of antiepileptic drugs simultaneously with other treatments, including surgery, radiotherapy and chemotherapy, with complete seizure relief often being difficult to achieve. The pharmacological interactions between antiepileptic drugs and antineoplastic agents can modify the activity of both treatments, compromising their efficacy and increasing the probability of developing adverse events related to both therapies. This review summarizes the new pathophysiological pathways involved in the epileptogenesis of glioblastoma-related seizures and the interactions between antiepileptic drugs and oncological treatment, paying special attention to its impact on survival and the current evidence of the antiepileptic treatment efficacy, including the potential usefulness of new third-generation compounds.

KEYWORDS: tumor-associated epilepsy, glioblastoma, high grade glioma, antiepileptic drugs, chemotherapy, side effects.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Эпилептические припадки являются частым симптомом у пациентов со злокачественными глиомами. Примерно 20–40 % взрослых с первичными опухолями головного мозга переносят один приступ перед выявлением опухолевого процесса, а еще 20–45 % страдают от припадков на протяжении всего периода заболевания [1].

Эта частота приступов варьирует в зависимости от типа и локализации опухоли. Новообразования с диспластичным составом нейронов (например, дисэмбриопластические нейроэпителлиальные опухоли, ганглиоглиомы) имеют почти

100 % риск проявления эпилептических приступов. Медленно растущие глиальные опухоли чаще связаны с эпилепсией, чем глиомы с высокой степенью злокачественности, а интрааксиальные процессы с кортикальным участием более эпилептогенные, чем экстрааксиальные и глубокие глиальные опухоли [2–4]. Общая частота припадков у пациентов с множественной глиобластомой (ГБ) без учета локализации равнялась 25–50 % при выявлении и еще 20–30 % в ходе заболевания, хотя в исследованиях с большей выборкой пациентов эти цифры приближаются к 25 % [2, 5–10].

Несмотря на высокую частоту эпилепсий, ретроспективные исследования показали субоптимальный контроль над приступами у 9–46% пациентов с ГБ, имеющих более одного приступа в месяц [2, 6, 7, 11]. Этот факт подчеркивает важность адекватной интеграции дооперационного профилактического лечения эпилепсии пациентам с ГБ.

Эпилептические приступы, связанные с опухолью головного мозга, по своей природе являются очаговыми, хотя генерализация процесса не является редкостью и может проявиться внезапно. Риск развития эпилепсии не является незначительным, пациенты с новообразованиями головного мозга составляют 4–12% от общего числа больных, у которых возникает это осложнение [10, 12, 13, 31].

Лечение опухоль-ассоциированной эпилепсии становится важным по многим причинам, таким как снижение заболеваемости, связанной с судорогами [14], снижение риска фармакорезистентной эпилепсии [15] и предотвращение ухудшения качества жизни пациентов [16]. Пациенты с ГБ и в целом больные с опухолью головного мозга имеют особые звенья патогенеза, выходящие за рамки общей неопластической эпилептической популяции, которые необходимо учитывать для того, чтобы не только выбрать лучший вариант лечения опухоли, но и уменьшить терапевтические ошибки при лечении эпилепсии.

Отличительные характеристики больных с опухоль-ассоциированной с эпилепсией

Было выявлено несколько конкретных причин, объясняющих неэффективность и последующую отмену противоэпилептического лечения у пациентов с ГБ. Эти факторы в основном связаны с патофизиологией приступов, вызванных опухолью головного мозга, последствиями взаимодействия лекарственных средств, чрезмерной экспрессией мультилекарственных белков в опухолях головного мозга, постепенно прогрессирующим течением заболевания и более высоким риском проявления осложнений, вызванных противоэпилептическими препаратами (ПЭП).

Этиопатогенез опухоль-ассоциированных эпилепсий

Основным механизмом проявления припадков у пациентов с опухоль-ассоциированными эпилепсиями, как считается, является дисфункция между передачей импульсов среди тормозящих и возбуждающих сетей нейронов, вызванная повреждением ткани и нарушением связей проводящих путей. Кроме того, известны и другие механизмы повреждения и дисфункции на молекулярном уровне, которые могут объяснить различную частоту проявлений эпилепсии в зависимости от типа глиомы и ее гистологического строения, в независимости от их локализации.

Эти эпилептогенные механизмы включают изменения в pH, в нейротрансмиттерах и уровнях ионов, а также экспрессию потенциал-зависимых каналов и рецепторов в опухолевой и перитуморальной ткани [17, 18].

Наблюдаемая экспрессия специфических глутаматных рецепторов и нарушение переноса глутамата в неопластических глиальных клетках могут увеличивать концентрацию внеклеточного глутамата, что приводит к высокой возбудимости нейронов [19]. Помимо этого,

было продемонстрировано, что в перитуморозной ткани повышена экспрессия потенциал-зависимых ионных каналов NKCC1 и KCC2, которые вызывают нарушение гомеостаза Cl⁻, что приводит к снижению ГАМКергического ингибирования [20].

Также макро- и (или) микрокровоизлияния и отек мозговой ткани, связанный с опухолью, повышают уровень железа снижая уровень магния и кальция, что может изменить мембранный потенциал нейронов, приводя к спонтанному эпилептиформному разряду [18]. Изменения в экспрессии аквапорина-4, обнаруженные в опухолевых клетках ГБ, вызывают возникновение отека и припадков [21].

Кроме того, были выявлены изменения pH внутри и вне клеточной перитуморозной ткани, делающие опухолевую и перитуморозную среду слабощелочной. Вышеперечисленные изменения создают и значительно увеличивают риски возникновения припадков из-за блокировки проводимости ионного канала K⁺ [22, 23].

Исследования, включающие клеточные линии глиобластомы, показали ферментативные изменения, которые могут нарушать синтез и хранение нейротрансмиттеров, что приводит к изменениям в передаче сигналов и возбуждению нейронов [18]. Было высказано предположение, что иммунный ответ на опухолевую ткань может привести к повышению концентрации провоспалительных цитокинов, которые имеют значение в развитии эпилептогенеза [24].

Принимая во внимание механизм действия большинства используемых в настоящее время противоэпилептических препаратов, которые блокируют каналы Na⁺ и Ca²⁺ или усиливают ингибирующие механизмы за счет увеличения ГАМКергической активности, противоэпилептические препараты работают лишь против нескольких путей возникновения эпилепсии при глиоме, что может объяснить неэффективность лечения у ряда больных.

Механизмы фармакокинетики

Около 40% глиом имеют низкий уровень ПЭП во время приступа [2, 25–28]. Это в некоторой мере объясняет то, что терапевтические уровни AED у онкологических больных трудно поддерживать из-за фармакокинетических взаимодействий с сопутствующими лекарствами, включая химио- и таргетную терапию. Этот момент становится более актуальным для пациентов с ГБМ, поскольку средний возраст пациентов с ГБМ на момент постановки диагноза составляет около 60 лет, при этом 25% пациентов старше 70 лет – сегмент населения, обычно принимающий несколько препаратов одновременно [29].

Фармакокинетические взаимодействия могут изменить поглощение, метаболизм, объем распределения медикаментов (из-за конкуренции за связывание с белками) и клиренс вводимых лекарств. Эти взаимосвязи лекарственных препаратов, которые часто трудно предсказать и контролировать, могут быть связаны со следующими двумя основными проблемами – снижением эффективности противоопухолевых и (или) противоэпилептических препаратов и повышением токсичности, связанной с обоими видами лечения. В результате этого контроль эпилепсии, связанной с опухолью, клиническая оценка и выживаемость пациентов могут быть поставлены под угрозу.

Активность системы цитохрома P450 может быть как индуцирована, так и ингибирована противоэпилептическими препаратами и кортикостероидами. Фермент-индуцирующие противоэпилептические препараты (ФИПЭП) ускоряют метаболизм многих химиотерапевтических препаратов, применяемых против глиобластомы, таких как нитромурина, иринотекан, таксаны, топотекан, тиотеп, этопозид, винкристин, циклофосфамид, темсирилимус, иматиниб, сорафениб, энзастаурин, ваталаниб, типифарниб, гефитиниб и эрлотиниб [30–38]. Эти препараты могут приводить к снижению уровней в плазме при использовании с этими агентами, уменьшая их экспозицию и, возможно, их эффективность. Однако противоопухолевый препарат первой линии, используемый для лечения ГБ темозоломид, является пролекарством, которое подвергается спонтанному превращению при физиологических условиях pH крови в активный алкилирующий агент с незначительным метаболизмом в печени [39]. Таким образом, не следует ожидать значительного взаимодействия между темозоломидом и ФИПЭП. Тем не менее следует соблюдать осторожность при назначении противоэпилептических препаратов, связанных с метаболическим ацидозом, таких как зонисамид и топирамат [40], из-за потенциального взаимодействия изменений pH с метаболизмом темозоломида. Точно так же бевацизумаб, еще один препарат первой линии для лечения пациентов с глиобластомой, не выводится ни печенью, ни почками. Таким образом, не следует ожидать каких-либо существенных метаболических взаимодействий с противоэпилептическими препаратами. Кроме того, постфактум анализ 620 пациентов с ГБ, включенных в три различные крупные исследования, проведенных Северной центральной группой лечения рака с целью изучения взаимосвязи между ФИПЭП и исходом ГБ, выявил парадоксальные результаты. В этом исследовании медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования была значительно выше у пациентов с глиобластомой, принимавших ФИПЭП, даже после корректировки многомерной модели с учетом известных прогностических факторов [41].

В соответствии с вышеизложенным выводом II фаза исследования с одной группой, изучающая эффективность темозоломида и маримастата у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, показала аналогичные результаты [42]. Хотя эти результаты и противоречивы, а ретроспективный характер анализа вместе с отсутствием информации о графиках применения противоэпилептических препаратов во время химиотерапевтического лечения может привести к ложным суждениям, эти исследования заслуживают внимания.

Другим важным взаимодействием с системой цитохрома P450 является ингибирование активности изофермента 2C9 и глюкуронирования вальпроевой кислотой и зонисамида [30], увеличение времени воздействия препаратов, метаболизируемых этими ферментами, и, следовательно, увеличение рисков возникновения побочных эффектов. Применение вальпроевой кислоты в сочетании с нитромурином, этопозидом и цисплатином увеличивает токсическое воздействие на костный мозг [5, 43]. Кроме того, вальпроат ингибирует глюкуронирование SN-38 [44], активного метаболита иринотекана, и потенциально может

оказывать синергетическое действие с другими ингибиторами гистондеацетилазы, такими как вориностат. Тем не менее вальпроевая кислота снижала клиренс темозоломида только на 5 % [25]. Однако вальпроевая кислота в комбинации с темозоломидом связана с более высоким риском тромбоцитопении и нейтропении [7, 45].

С другой стороны, многие противоопухолевые препараты могут снижать активность некоторых противоэпилептических препаратов путем индукции или повышать концентрацию ПЭП в плазме за счет конкурентного связывания пути цитохрома P450 и замещения белков, тем самым снижая или повышая соответственно побочные эффекты, вызванные применением противоэпилептических препаратов. Следовательно, нитромурина, кармусти, цисплатин и этопозид снижают уровень фенитоина в плазме [30]. Наконец, дексаметазон, основной препарат, используемый для снятия отека, связанного с опухолью, и широко используемый у пациентов с глиобластомой, также может индуцировать активность CYP2B и CYP2E1 и, следовательно, снижать концентрацию фенитоина и других препаратов, метаболизируемых этими изоферментами [30].

Фармакорезистентность

Белки с множественной лекарственной устойчивостью, Р-гликопротеин (Р-гр) и BCRP, белки-переносчики оттока, ответственные за защиту организма от экзогенных веществ путем уменьшения накопления лекарств в клетках, участвуют в механизмах клеточной фармакорезистентности [46]. MRP1, MRP3, MRP5, BCRP и Р-гр, экспрессируемые в глиальных и эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера, также гиперэкспрессируются в опухолевых глиальных клетках. Сверхэкспрессия транспортеров оттока может ограничивать проникновение химиотерапии и противоэпилептических препаратов в головной мозг, тем самым снижая их эффективность и повышая вероятность резистентности данным видам лечения [47–50]. Этот факт может играть роль в объяснении плохого контроля эпилепсии, связанной с опухолью, у ряда пациентов с глиобластомой. Однако, хотя экспериментальные исследования показали убедительные доказательства в пользу транспортной гипотезы, функциональная роль сверхэкспрессированных транспортеров у пациентов с опухолью-ассоциированной эпилепсией была хорошо продемонстрирована только в отношении Р-гр [48]. Таким образом, целесообразно выбирать ПЭП, не являющиеся субстратом белков Р-гр. Тем не менее нет установленных критериев для определения статуса субстрата Р-гр для различных ПЭП, и некоторые несоответствия возникают при изучении транспорта противоэпилептических препаратов с помощью Р-гр в различных модельных системах. Более того, в этой области также отсутствуют доказательства, полученные в исследованиях пациентов. В *таблице 1* представлены современные данные об ПЭП как субстратах транспортеров Р-гр. Принимая во внимание имеющиеся данные, теоретически лучшим профилем в отношении белков Р-гр должны быть зонисамид, вигабатрин и этосуксимид, при этом данные о вальпроате, габапентине и топирамате противоречивы [51]. Следует акцентировать внимание на отсутствии информации о новых противоэпилептических препаратах, таких как бриварацетам, перампанел, лакосамид

Таблица 1
Современные данные о противоэпилептических препаратах как субстратах Р-гликопротеина

Вид доказательности	Противоэпилептические препараты как субстраты Р-гликопротеина
Исследование пациентов	Леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, карбамазепин
Схожие результаты исследований на животных и клеточных линиях	Фенитоин, фенобарбитал, ламотриджин
Разнящиеся результаты исследований на животных и клеточных линиях	Леветирацетам, фелбамат
Выполняется только в исследованиях клеточных линий	Окскарбазепин, ацетазоламид, эсликарбазепин

и ретигабин. Кроме того, при выборе противоэпилептического препарата или комбинации противоэпилептических препаратов необходимо учитывать, что введение фенобарбитала, фенитоина и карбамазепина индуцирует экспрессию белков Р-гр в клеточных линиях. И наоборот, леветирацетам, ламотриджин и топирамат не индуцируют экспрессию этих белков, в отношении же вальпроата вообще опубликованы противоречивые результаты по этому вопросу [52–54].

Рассуждение относительно лечения опухолей и онкологии

Из-за характера заболевания позднее начало или повторное появление эпилептических припадков во время профилактического лечения противоэпилептическими препаратами не всегда означает неэффективность такого лечения у пациентов с глиобластомой. Иногда эти припадки могут отражать изменения в статусе заболевания, такие как прогрессирование опухоли, рецидив опухоли или спонтанное внутриопухолевое кровоизлияние. У 19% пациентов с глиомой повторное появление припадков свидетельствует о прогрессировании заболевания [6], а у 37% пациентов повторное появление приступов происходит в конце жизни [55]. Точно так же другие ситуации, не связанные непосредственно с опухолью, должны оцениваться как потенциальные проявления побочных эффектов онкологического лечения. Диапазон симптомов синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии (СЗОЛ) также включает припадки, и это нечастый, но достоверно зарегистрированный побочный эффект бевацизумаба и ингибиторов тирозинкиназы, оба из которых используются для лечения пациентов с глиобластомой. Кроме того, судороги являются частым проявлением радионекроза у долгоживущих пациентов, которые получали обычную лучевую терапию или радиохирургическое лечение. Они также могут быть проявлением нейрохирургического осложнения, такого как послеоперационный абсцесс головного мозга или менингит. Все эти обстоятельства связаны с новыми структурными поражениями головного мозга, а этиопатогенетическая причина новых припадков отличается от первоначального эпилептического очага и может не купироваться исходной дозировкой или используемым противоэпилептическим препаратом. Поэтому необходима точная дифференциальная диагностика и оценка стадии заболевания при повторном появлении новых приступов или неконтролируемой эпилепсии у больных ГБМ.

Побочные эффекты ПЭП у пациентов с ГБМ

Побочные эффекты ПЭП чаще наблюдаются у пациентов с опухолями головного мозга, чем при других видах эпилепсии [1]. Таким образом, оценка профиля побочных эффектов рекомендуется в процессе выбора ПЭП, поскольку любые побочные эффекты напрямую связаны с восприятием пациентом качества жизни [56]. Проявление побочных эффектов может вызвать несоблюдение режима приема препаратов и отказ от лечения со стороны пациента. При применении противоэпилептических средств у пациентов с глиобластомой возникают три из следующих основных классов побочных эффектов: токсическое воздействие на ЦНС, токсическое воздействие на костный мозг и кожные реакции.

Токсическое воздействие на ЦНС

Нейрокогнитивный дефицит и поведенческие изменения часто связаны с использованием противоэпилептических препаратов у пациентов с опухолью головного мозга и могут быть ошибочно приняты за прогрессирование опухоли, затрудняя клиническую оценку. В исследовании когорты глиом низкой степени злокачественности по сравнению со здоровыми субъектами применение карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала и вальпроата было связано со снижением нейрокогнитивных функций при отсутствии опухолевой прогрессии [16]. И наоборот, в недавнем исследовании глиом высокой степени злокачественности у пациентов, получавших фенитоин, вальпроат и леветирацетам, не было выявлено значительных когнитивных различий по сравнению с пациентами, не получавшими противоэпилептическую терапию. Более того, у пациентов, получавших леветирацетам и вальпроат, показатели вербальной памяти были лучше, чем у пациентов, не получавших лечения [57]. Тем не менее это было перекрестное исследование, проведенное сразу после операции без последующего долгосрочного наблюдения за пациентами, которое не принимало во внимание различные причины возникновения припадков. Фенобарбитал и бензодиазепины, по мнению авторов, имеют наиболее негативный эффект. Другие ГАМКергические противоэпилептические препараты, включая габапентин, прегабалин, вигабатрин и топирамат, связаны с седативным эффектом и, следовательно, оказывают негативное влияние на когнитивные функции. Кроме того, топирамат может вызвать у пациентов афазию. Помимо этого, другие новые противоэпилептические препараты также были связаны с токсичностью для ЦНС: зонисамид несет повышенный риск развития сонливости и когнитивных и психических расстройств [58]; леветирацетам, считающийся относительно безопасным, вызывает сонливость, утомляемость и поведенческие изменения [59, 60]. Также перекрестное популяционное исследование показало, что пациенты, получавшие политерапию противоэпилептическими препаратами или фенитоин, имели больше когнитивных и поведенческих отклонений, чем пациенты, получавшие лечение вальпроатами [59].

Наконец, важно помнить о других осложнениях, таких как тремор, связанный с приемом вальпроата, и другие, менее частые эффекты токсического воздействия противоэпилептических препаратов на ЦНС, например симптомы, связанные с гипонатриемией, вызванной карбамазепином

и окскарбазепином, парестезии, связанные с топираматом и зонисамидом, бессонница из-за ламотриджина и очень редко печеночная энцефалопатия или паркинсонический синдром, вызванные применением вальпроата [61].

Токсическое воздействие на костный мозг

Токсическое воздействие на костный мозг в выборке пациентов с эпилептическими припадками хотя и встречается редко, является известным побочным эффектом противоэпилептических препаратов. Общая частота тяжелой нейтропении и тромбоцитопении в когортном исследовании 29357 пациентов, получавших карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин или вальпроат, составила 1,2 и 0,9 на 100 тыс. назначений соответственно. Эти показатели не продемонстрировали различий между этими препаратами. Более того, у пациентов старше 60 лет частота гематологических дискразий была в два раза выше, чем у более молодых пациентов. Тем не менее быстрое восстановление костного мозга наблюдалось сразу же после прекращения лечения противоэпилептическими препаратами [62]. Другими назначаемыми противоэпилептическими препаратами, которые иногда связаны с угнетением функции костного мозга, являются ламотриджин, окскарбазепин и реже – топирамат и леветирacetам [7, 30]. Кроме того, эта проблема может усугубляться у пациентов с опухолями головного мозга из-за проблем фармакокинетического взаимодействия между химиотерапией и противоэпилептическими препаратами, а также профиля нежелательных явлений самих химиотерапевтических препаратов, используемых у пациентов с глиобластомой, таких как темозоломид, нитрозомочевина и иринотекан. Как упоминалось ранее, вальпроат, как ингибитор изофермента CYP450, следует назначать с осторожностью, когда он сочетается с химиотерапией. Соответственно вальпроат-индуцированная тромбоцитопения и нейтропения III–IV степени были зарегистрированы как серьезные побочные эффекты у пациентов с глиобластомой, получавших кармустины, фотемустин или темозоломид, по сравнению с пациентами, не получавшими противоэпилептические препараты или получавшими другие виды лечения ФИПЭП [5, 7, 43, 45]. Однако необходимо подчеркнуть, что в большинстве этих исследований терапия противоэпилептическими препаратами не корректировалась во время химиотерапевтического лечения и выживаемость пациентов при лечении вальпроатами и темозоломидом, несмотря на токсическое воздействие на костный мозг, была значительно выше, чем у других пациентов [5, 45, 63]. Это неожиданное открытие можно объяснить потенциальным противоопухолевым действием вальпроата как индуктора клеточной дифференцировки и блокатора роста опухолевых клеток, используя такие механизмы, как деацетилирование гистоновых белков, снижение активности протеинкиназы C, активацию рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, ингибирование гликогенсинтазы, киназы-3b или регуляции экспрессии генов, участвующих во внеклеточно регулируемом пути киназы-AP1 [64]. Кроме того, в недавнем исследовании клеточной линии ГБМ наблюдалось снижение экспрессии Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы в клетках, обработанных вальпроатом, который является основным механизмом клеточной устойчивости к алкилирующим

агентам [65]. Тем не менее, несмотря на то что применение вальпроата и возраст коррелировали с общим количеством тромбоцитов у пациентов, получавших темозоломид, его прием не был связан с критической тромбоцитопенией (менее 1 млн единиц тромбоцитов) и не препятствует назначению лечения или снижению дозы темозоломида [7, 45]. Установлено, что только накопленная доза темозоломида является основным определяющим фактором, связанным со значениями тромбоцитопении ниже 100 тыс. ЕД [7].

Кожные реакции

Наиболее частым нежелательным проявлением кожных реакций является сыпь, встречающаяся среди пациентов с частотой от 2,5 до 6,0%. Побочные явления со стороны кожи, обычно возникающие в течение первых 2 месяцев от начала лечения, могут сопровождаться лихорадкой, эозинофилией и лимфаденопатией, которые в худшем случае приводят к синдрому Стивенса – Джонсона и эпидермальному некролизу. Как правило, эти кожные реакции были связаны с фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином, окскарбазепином, вальпроатом и чаще – ламотриджином. Популяционное исследование опухоль-ассоциированной эпилепсии показало, что частота серьезных побочных эффектов со стороны кожи составляет 1,5% для карбамазепина, 3,8% – для ламотриджина, 6,9% – для фенитоина, 8,2% – для фенобарбитала и 0,5% – для вальпроата на 10 тыс. человек-лет у новых пользователей, что подчеркивает низкий риск для пациентов, употребляющих вальпроаты при лечении [66]. Тем не менее ряд сообщений показывают увеличение частоты развития синдрома Стивенса – Джонсона у пациентов, получающих краниальную лучевую терапию, фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин [67].

Список литературы / References

1. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54 (10), 1886–1893 (2000).
2. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch. Neurol.* 52 (7), 717–724 (1995).
3. Lee JW, Wen PY, Hurwitz S et al. Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch. Neurol.* 67 (3), 336–342 (2010).
4. Van Breemen MS, Wilms EB, Veitch CJ. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 6 (5), 421–430 (2007).
5. Obermüller S, Piribauer M, Marosi C, Lahmann H, Hiltzenberger P, Grisold W. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J. Neurooncol.* 72 (3), 255–260 (2005).
6. Rosati A, Buttollo L, Stefani R, Todeschini A, Cenato M, Padovani A. Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study. *Arch. Neurol.* 67 (3), 343–346 (2010).
7. Simó M, Velasco R, Graus F et al. Impact of antiepileptic drugs on thrombocytopenia in glioblastoma patients treated with standard chemoradiotherapy. *J. Neurooncol.* 108 (3), 451–458 (2012).
8. Chang SM, Parney IF, Huang W et al. Glioma Outcomes Project Investigators. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA* 293 (5), 557–564 (2005).
9. Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P et al. Société Française de Neurochirurgie (SFNC); Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie (CNO-SFNC); Société Française de Neuropathologie (SFNP); Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF). Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neurooncology* 12 (7), 725–735 (2010).
10. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Veitch CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J. Neurol.* 256 (9), 1519–1526 (2009).
11. Hildebrand J, Lecaillon C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 65 (2), 212–215 (2005).
12. Delorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 46 (4), 1029–1035 (1996).
13. Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al. Status Epilepticus Study Group Hessen (SES-GH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 42 (6), 714–718 (2001).
14. Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: Results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 54 (3), 495–501 (2013).
15. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 53 (1), 51–57 (2012).
16. Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM et al. Epilepsy in low-grade gliomas: The impact on cognitive function and quality of life. *Ann. Neurol.* 54 (4), 514–520 (2003).

17. De Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain* 135 (Pt 4), 1002–1016 (2012).
18. Schaller B, Rüegg SJ. Brain tumor and seizures: Pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 44 (9), 1223–1232 (2003).
19. De Groot J, Sontheimer H. Glutamate and the biology of gliomas. *Glia* 59 (8), 1181–1189 (2011).
20. Conti L, Palma E, Roselli C et al. Anomalous levels of Cl⁻ transporters cause a decrease of GABAergic inhibition in human peritumoral epileptic cortex. *Epilepsia* 52 (9), 1635–1644 (2011).
21. Isoardo G, Morra I, Chiarle G et al. Differential aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures. *Mol. Med.* 18, 1147–1151 (2012).
22. Gerweck LE, Seetharaman K. Cellular pH gradient in tumor versus normal tissue: Potential exploitation for the treatment of cancer. *Cancer Res.* 56 (6), 1194–1198 (1996).
23. Schaller B. Influences of brain tumor associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis. *Acta Neurol. Scand.* 111 (2), 75–83 (2005).
24. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: Experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 46 (11), 1724–1743 (2005).
25. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir. (Wien)* 103 (1–2), 47–51 (1990).
26. Boarini DJ, Beck DW, VanGilder JC. Postoperative prophylactic anticonvulsant therapy in cerebral gliomas. *Neurosurgery* 16 (3), 290–292 (1985).
27. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can. J. Neurol. Sci.* 30 (2), 106–112 (2003).
28. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46 (4), 985–991 (1996).
29. Reardon DA. Treatment of elderly patients with glioblastoma. *Lancet Oncol.* 13 (7), 656–657 (2012).
30. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol.* 2 (7), 404–409 (2003).
31. Kreisl TN, Kotliarova S, Butman JA et al. A Phase I/II trial of enzastaurin in patients with recurrent high-grade gliomas. *Neurooncology* 12 (2), 181–189 (2010).
32. Prados MD, Yung WK, Wen PY et al. Phase-I trial of gefitinib and temozolomide in patients with malignant glioma: A North American brain tumor consortium study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 61 (6), 1059–1067 (2008).
33. Pursche S, Schleyer E, von Bonin M et al. Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients. *Curr. Clin. Pharmacol.* 3 (3), 198–203 (2008).
34. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ et al. North Central Cancer Treatment Group. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J. Clin. Oncol.* 23 (23), 5294–5304 (2005).
35. Reardon DA, Egorin MJ, Desjardins A et al. Phase I pharmacokinetic study of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor vatalanib (PTK787) plus imatinib and hydroxyurea for malignant glioma. *Cancer* 115 (10), 2188–2198 (2009).
36. Cloughesy TF, Wen PY, Robins H et al. Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs: A North American Brain Tumor Consortium Study. *J. Clin. Oncol.* 24 (22), 3651–3656 (2006).
37. Roizier JJ, Abrey LE, Lassman AB et al. North American Brain Tumor Consortium. A Phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postirradiation therapy. *Neurooncology* 12 (1), 95–103 (2010).
38. Reardon DA, Vredenburgh JJ, Desjardins A et al. Effect of CYP3A-inducing antiepileptics on sorafenib exposure: Results of a Phase II study of sorafenib plus daily temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *J. Neurooncol.* 101 (1), 57–66 (2011).
39. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin. Cancer Res.* 6 (7), 2585–2597 (2000).
40. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* 63 (10 Suppl. 4), S24–S29 (2004).
41. Jaekle KA, Ballman K, Furth A, Buckner JC. Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. *Neurology* 73 (15), 1207–1213 (2009).
42. Groves MD, Puduvalli VK, Conrad CA et al. Phase II trial of temozolomide plus marimastat for recurrent anaplastic gliomas: A relationship among efficacy, joint toxicity and anticonvulsant status. *J. Neurooncol.* 80 (1), 83–90 (2006).
43. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann. Oncol.* 12 (2), 217–219 (2001).
44. Gupta E, Wang X, Ramirez J, Ratain MJ. Modulation of glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan, by valproic acid and phenobarbital. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 39 (5), 440–444 (1997).
45. Weller M, Gorla T, Cairncross JG et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 77 (12), 1156–1164 (2011).
46. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JH. Combined action and regulation of Phase II enzymes and multidrug resistance proteins in multidrug resistance in cancer. *Cancer Treat. Rev.* 34 (6), 505–520 (2008).
47. Aronica E, Gorter JA, Redeker S et al. Localization of breast cancer resistance protein (BCRP) in microvessel endothelium of human control and epileptic brain. *Epilepsia* 46 (6), 849–857 (2005).
48. Liu JY, Thom M, Catarino CB et al. Neuropathology of the blood–brain barrier and pharmacoresistance in human epilepsy. *Brain* 135 (Pt 10), 3115–3133 (2012).
49. Alexiou GA, Goussia A, Voulgaris S et al. Prognostic significance of MRP5 immunohistochemical expression in glioblastoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 69 (5), 1387–1391 (2012).
50. Calatrazo C, Pollo B, Botturi A et al. Multidrug resistance proteins expression in glioma patients with epilepsy. *J. Neurooncol.* 110 (1), 129–135 (2012).
51. Zhang C, Kwan P, Zuo Z, Baum L. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64 (10), 930–942 (2012).
52. Tang R, Faussat AM, Majdak P et al. Valproic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells expressing P-gp and MRP1. *Leukemia* 18 (7), 1246–1251 (2004).
53. Yang HW, Liu HY, Liu X et al. Increased P-glycoprotein function and level after long-term exposure of four antiepileptic drugs to rat brain microvascular endothelial cells in vitro. *Neurosci. Lett.* 434 (3), 299–303 (2008).
54. Eyal S, Lamb JG, Smith-Yockman M et al. The antiepileptic and anticancer agent, valproic acid, induces P-glycoprotein in human tumour cell lines and in rat liver. *Br. J. Pharmacol.* 149 (3), 250–260 (2006).
55. Pace A, Villani V, Di Lorenzo C et al. Epilepsy in the end-of-life phase in patients with high-grade gliomas. *J. Neurooncol.* 111 (1), 83–86 (2013).
56. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: A randomized trial. *Neurology* 62 (1), 23–27 (2004).
57. De Groot M, Douw L, Sizoo EM et al. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *Neurooncology* 15 (2), 216–223 (2013).
58. White JR, Walczak TS, Marino SE, Beniak TE, Leppik IE, Birnbaum AK. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: A case-control study. *Neurology* 75 (6), 513–518 (2010).
59. Carpay JA, Aldenkamp AP, van Donselaar CA. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: Results from a community-based study. *Seizure* 14 (3), 198–206 (2005).
60. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure* 17 (5), 405–421 (2008).
61. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: Toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 72 (14), 1223–1229 (2009).
62. Blackburn SC, Oliart AD, García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: A cohort study. *Pharmacotherapy* 18 (6), 1277–1283 (1998).
63. Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. *J. Neurosurg.* (2012).
64. Blacheta RA, Cinatl J Jr. Anti-tumor mechanisms of valproate: A novel role for an old drug. *Med. Res. Rev.* 22 (5), 492–511 (2002).
65. Ryu CH, Yoon WS, Park KY et al. Valproic acid downregulates the expression of MGMT and sensitizes temozolomide resistant glioma cells. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012, 987495 (2012).
66. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 64 (7), 1134–1138 (2005).
67. Micali G, Linthicum K, Han N, West DP. Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy* 19 (2), 223–227 (1999).

Статья поступила / Received 17.05.23
Получена после рецензирования / Revised 20.05.23
Принята к публикации / Accepted 23.05.23

Сведения об авторах

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., зав. учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии ИМО¹, доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова², ORCID: 0000-0003-0190-3335

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой нейрохирургии ИМО¹, проф. кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова², ORCID: 0000-0002-8343-4917

Лебедев Илья Аркадьевич, д.м.н., проф. кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии³, ORCID: 0000-0001-5405-7182

Аблаев Нариман Рустемович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹

Диконенко Михаил Викторович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹, ORCID: 0000-0002-8701-1292

Мансуров Ахмед Сапиевич, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО

Шайхов Мадани Магомедович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Автор для переписки: Василенко Анна Владимировна. E-mail: vasilenko_anna@list.ru

About authors

Vasilenko Anna V., PhD Med, head of teaching unit, associate professor at Neurosurgery Dept¹, associate professor at Neurology Dept n.a. acad. S. V. Davidenkov², ORCID: 0000-0003-0190-3335

Ulitin Alexey Yu., DM Sci (habil.), professor, honored doctor of the Russian Federation, head of Neurosurgery Dept¹, professor at Neurosurgery Dept n.a. professor A.L. Polenov², ORCID: 0000-0002-8343-4917

Lebedev Ilya A., DM Sci (habil.), professor at Dept of Children's Diseases and Polyclinic Pediatrics³, ORCID: 0000-0001-5405-7182

Ablaev Nariman R., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery¹

Dikonenko Michail V., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery¹, ORCID: 0000-0002-8701-1292

Mansurov Ahmed S., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery¹

Shaihov Madani M., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Corresponding author: Vasilenko Anna V. E-mail: vasilenko_anna@list.ru

Для цитирования: Василенко А.В., Улитин А.Ю., Лебедев И.А., Аблаев Н.Р., Диконенко М.В., Мансуров А.С., Шайхов М.М. Эпилепсия у больных с глиобластомой: механизмы возникновения и проблемы лечения (часть 1). Медицинский алфавит. 2023; (14): 45–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-45-50>.

For citation: Vasilenko A.V., Ulitin A. Yu., Lebedev I.A., Ablaev N.R., Dikonenko M.V., Mansurov A.S., Shaihov M.M. Epilepsy in patients with glioblastoma: Mechanisms of occurrence and problems of treatment (part 1). *Medical alphabet*. 2023; (14): 45–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-14-45-50>.

