

Эпилепсия у больных с глиобластомой: механизмы возникновения и проблемы лечения (часть 2)

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 припадков на фоне адекватных и современных схем лечения. Контроль над припадками часто требует введения противосудорожных препаратов одновременно с другими видами лечения, включающими хирургию, лучевую и химиотерапию. Фармакологические взаимодействия между противосудорожными препаратами и антинеопластическими агентами могут изменять активность обоих методов лечения, снижая их эффективность и увеличивая вероятность развития побочных эффектов, связанных с применением обеих терапий. Представленный литературный обзор резюмирует новые патофизиологические пути, связанные с глиобластомой и участвующие в эпилептогенезе, а также описывает взаимодействие между противосудорожными препаратами и онкологическим лечением. В статье уделяется особое внимание влиянию лечения на выживание, представлены доказательства эффективности противосудорожного лечения, включая потенциальную полезность новых противосудорожных препаратов третьего поколения. Во второй части статьи подробно рассматриваются аспекты как профилактического, так и симптоматического лечения пациентов с эпилепсией на фоне глиобластом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоль-ассоциированная эпилепсия, глиобластома, глиома высокого класса, противосудорожные препараты, химиотерапия, лучевая терапия, побочные эффекты ПЭП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epilepsy in patients with glioblastoma: Mechanisms of occurrence and problems of treatment (part 2)

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

Epilepsy caused by glioblastoma requires careful study of the combination of factors causing it, with an integrated approach to prevention and complete relief when seizures occur against the background of adequate and modern treatment regimens. Control of seizures often requires the administration of antiepileptic drugs concomitantly with other treatments, including surgery, radiation, and chemotherapy. Pharmacological interactions between antiepileptic drugs and antineoplastic agents may alter the activity of both treatments, reducing their effectiveness and increasing the likelihood of side effects associated with both therapies. The presented literature review summarizes novel pathophysiological pathways associated with glioblastoma and involved in epileptogenesis, and also describes the interaction between antiepileptic drugs and oncological treatment. The article focuses on the impact of treatment on survival and presents evidence of the effectiveness of antiepileptic treatment, including the potential usefulness of new third-generation antiepileptic drugs. The second part of the article discusses in detail aspects of both preventive and symptomatic treatment of patients with epilepsy associated with glioblastomas.

KEY WORDS: tumor-associated epilepsy, glioblastoma, high-grade glioma, antiepileptic drugs, chemotherapy, radiation therapy, AED side effects.

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

Эффективность лечения опухоль-ассоциированной эпилепсии, развившейся на фоне глиомы, зависит от ряда таких факторов, как приверженность терапии и комплаентность пациентов, своевременность выбора хирургической стратегии, адекватность схемы и комплексный подход с включением современных медикаментозных и противоопухолевых методов [111, 112]. Однако, не-

смотря на все усилия, у пациентов с опухолью головного мозга сохраняется высокий риск развития эпилептических припадков. И именно этот факт обуславливает наличие двух возможных терапевтических сценариев при работе с такими больными – профилактическое использование противосудорожных препаратов и симптоматическое лечение припадков.

Профилактическое лечение

Метаанализ, проведенный Американской академией неврологии в 2000 году, заложил основы подхода к профилактическому лечению [1]. Это исследование привело к выводу, что профилактика эпилептических приступов не была эффективной в предотвращении впервые возникших приступов и что частота и тяжесть нежелательных явлений были значительно выше у пациентов с опухолью головного мозга, чем в общей выборке пациентов, получавших противосудорожные препараты. По этой причине рутинное использование противоэпилептических препаратов для профилактики не рекомендуется. Специалисты Американской академии неврологии в вышеуказанном исследовании также дают рекомендацию о снижении дозы и прекращении терапии противоэпилептическими препаратами через неделю после выполнения операции. Однако исследование оставляет ответ на этот вопрос открытым.

Противоэпилептические препараты, использованные в исследованиях, включенных в метаанализ, включали вальпроат, фенитоин и фенobarбитал, поэтому значимость других противоэпилептических препаратов, особенно более новых, еще предстоит оценить. Впоследствии, за последние 10 лет, были проведены два дополнительных метаанализа, посвященные обсуждению вопросов профилактики эпилептических приступов. Эти более поздние исследования указывают на некоторые методологические недостатки более раннего обзора, но все же приводят к аналогичным выводам, но с некоторыми оговорками. В одном из них нет доказательств в поддержку профилактики противоэпилептическими препаратами – вальпроатом, фенитоином или фенobarбиталом у пациентов с опухолями головного мозга без эпилепсии в анамнезе [68], а в другом, хотя и признается маловероятная полезность этих трех противоэпилептических препаратов, доказательства в лучшем случае считаются неубедительными. Кроме того, во втором из двух последних исследований было отмечено, что высокий риск нежелательных явлений, о которых сообщалось у пациентов с опухолью головного мозга при лечении противоэпилептическими препаратами, был получен из данных ретроспективных исследований, что делает возможным его пересмотр [69]. За последнее десятилетие не проводилось новых рандомизированных проспективных исследований, проверяющих способность ПЭП второго и третьего поколений предотвращать эпилептические приступы у пациентов с опухолями головного мозга.

Другая распространенная причина того, что многие пациенты с опухолью головного мозга получают противосудорожное лечение без эпилепсии, заключается в том, что они перенесли нейрохирургическую операцию. Однако доказательств эффективности такой терапии, представленных в проспективных испытаниях на пациентах с опухолью головного мозга, недостаточно, и до сих пор многими авторами предполагается, что польза незначительна или же вообще отсутствует.

Метаанализ исследований, оценивающих профилактику противоэпилептическими препаратами после

краниотомий по любой причине, не выявил значимых преимуществ [70]. Проспективное исследование с участием только пациентов с супратенториальными опухолями головного мозга не обнаружило различий в частоте приступов в течение первых 7 дней после операции между пациентами, получавшими и не получавшими фенитоин. Однако в этом исследовании почти все пациенты в обеих группах получали дополнительные противоэпилептические препараты [71]. Несмотря на отсутствие доказательств, в нескольких ретроспективных исследованиях с участием пациентов с опухолью головного мозга сравнивали использование леветирацетам и фенитоина в качестве профилактического лечения после нейрохирургического вмешательства [72, 73]. Результаты показали низкий риск ранних послеоперационных приступов при обоих вариантах лечения (1–4%), хотя у пациентов, получавших леветирацетам, было значительно меньше побочных реакций. Стоит отметить, что в этом исследовании пациенты, получавшие лечение фенитоином, были старше, а период наблюдения был более продолжительным, чем у больных, получавших леветирацетам [74].

Симптоматическое лечение

К сожалению, крупные рандомизированные клинические исследования, оценивающие эффективность противоэпилептических препаратов у лиц с глиобластомой и эпилептическими приступами или у пациентов с любым типом опухоли головного мозга или, помимо всего прочего, сравнивающих эффективность различных препаратов, в этой выборке пациентов отсутствуют [75]. Только три больших проспективных популяционных исследования с гетерогенными первичными опухолями головного мозга пытались дать ответ на этот вопрос. Первое исследование, включающее 117 пациентов с глиальными опухолями высокой степени злокачественности, показало, что только 13 % (234) больных избавились от приступов после начальной терапии, наиболее часто назначаемыми препаратами здесь были вальпроаты, карбамазепин, габапентин, ламотриджин и клоазам. В целом лечение первой линии оказалось неэффективным примерно у 60 % пациентов, и в этой группе у 60 % наблюдалась неэффективность препаратов второй линии при монотерапии или политерапии. При этом исследование показало значительное снижение риска генерализации приступов [11].

Напротив, второе исследование 140 пациентов, включающее 75 больных с глиомами высокой степени злокачественности, показало более хорошие результаты. При монотерапии вальпроатом частота отсутствия приступов составила 52 %, а при сочетании вальпроата с леветирацетамом этот показатель увеличился до 59 %. Другие виды лечения, такие как монотерапия леветирацетамом или другие комбинации противоэпилептических препаратов, приводили к полному разрешению эпилепсии примерно у 30 % пациентов. Это предполагает, что комбинация вальпроата с леветирацетамом может быть предпочтительным вариантом по сравнению с последовательными

испытаниями монотерапии противоэpileптическими препаратами при резистентной эpileпсии у пациентов с опухолью головного мозга [10].

Наконец, в исследовании с участием 82 пациентов с опухолью головного мозга, где у 60 из них была глиома высокой степени злокачественности, монотерапия леветирацетамом дала очень хороший ответ, в результате чего у 91,5% пациентов не отмечалось эpileптических припадков [6].

За последние 10 лет было опубликовано несколько исследований по оценке безопасности и эффективности противоэpileптических препаратов второго и третьего поколений у пациентов с церебральными опухолями. В целом большинство из них дают хороший ответ и отсутствие приступов при адекватном профиле безопасности. Тем не менее все представленные исследования имеют важные ограничения, такие как небольшое количество пациентов, ретроспективный характер, гетерогенность в отношении гистологии опухоли, противоопухолевого лечения и статуса заболевания (прогрессирование или стабильность) и, что наиболее важно, отсутствие контрольных групп с противоэpileптическими препаратами первого поколения. Было выявлено только небольшое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее безопасность и возможность перехода с фенитоина на монотерапию леветирацетамом у пациентов с глиомой и припадками после краниотомии. Однако это исследование не дает статистических сравнений: оно очень небольшое (по 20

и 9 пациентов в группах леветирацетама и фенитоина соответственно), а в группе пациентов, получавших леветирацетам, была более высокая доля грубых тотальных резекций, поэтому адекватный сравнительный анализ здесь не вполне возможен. Хотя оба препарата имели хорошее соотношение «приступ – ответ», 57% пациентов, получавших фенитоин, сообщили о проблемах с координацией по сравнению с отсутствием пациентов из группы леветирацетама. Наоборот, в подгруппе леветирацетама сообщалось о поведенческих проблемах до 13%, а в подгруппе фенитоина – 0% [76]. В таблице 2 обобщены основные исследования по этому вопросу.

Что касается общераспространенного в последние годы старта лечения с леветирацетама, то исследование показало статистическое улучшение в некоторых моментах с использованием конкретных опросников качества жизни эpileпсии (беспокойство при приступах, усталость, эффекты лекарств, социальная функция и беспокойство о дистресс-припадках). Тем не менее это влияние не было отражено в широко используемых опросниках EORTC для определения качества жизни при раке, и у пациентов наблюдалось значительное снижение когнитивных функций, оцениваемое с помощью теста Mini Mental State. Авторы приписали это потенциальное когнитивное нежелательное явление прогрессированию опухоли, хотя данный параметр не контролировался и не анализировался должным образом [77].

Таблица 2
Основные исследования по эффективности противоэpileптических препаратов у пациентов со злокачественными глиомами

Исследование (год)	Препарат	Тип исследования	N	Гистологический тип	Серьезный ПЭ (%)	Коэффициент эффективности	Прекращение приступов	Источник
Perry (1996)	Габапентин	Проспективное	14	Смешанный (8 HGG)	7,1	100,0	57,0	(98)
Striano (2002)	Тиагабин	Проспективное	11	Смешанный (1 HGG)	0,0	63,06	27,2	(99)
Maschio (2008)	Топирамат	Проспективное	47	Смешанный (28 HGG)	8,5	72,0	54,4	(100)
Lu (2009)		Проспективное	227	Смешанный (0 HGG)	5,3	74,0	61,0	(101)
Novy (2009)	Прегабалин	Ретроспективное	9	Смешанный (6 HGG)	22,0	100,0	55,6	(102)
Maschio (2012)		Проспективное	25	Смешанный	8,0	76,0		(103)
Maschio (2009)	Зонисамид	Проспективное	6	Смешанный (4 HGG)	33,3	66,7	0,0	(104)
Maschio (2009)	Окскарбазепин	Ретроспективное	35	Смешанный (25 HGG)	8,6	ДН	62,9	(105)
Maschio (2011)	Лакосамид	Проспективное	14	Смешанный (12 HGG)	7,1	78,6	42,9	(106)
Wagner (2003)	Леветирацетам	Проспективное	26	Смешанный (18 HGG)	5,6	65,0	20,0	(107)
Newton (2006)		Ретроспективное	41	Смешанный (25 HGG)	2,4	90,0	58,5	(108)
Maschio (2006)		Проспективное	19	Смешанный (12 HGG)	0,0	73,6	47,4	(109)
Lim (2009)		Проспективное, рандомизированное	20	Смешанный (11 HGG)	0,0	ДН	87,0	(72)
Rosati (2010)		Проспективное	82	Смешанный (60 HGG)	0,0	91,05	91,5	(6)
Maschio (2011)		Проспективное	29	Смешанный (19 HGG)	3,5	100,0	72,4	(77)
Bahr (2012)		Проспективное	27	Смешанный (17 HGG)	0,0	ДН	61,9	(110)

Примечание: серьезные ПЭ – серьезные побочные эффекты, которые привели к отмене препарата; HGG – high-grade tumor; ДН – данных нет.

Влияние онкологического лечения на эпилепсию, связанную с глиобластомой

Лечение эпилепсии у пациентов с глиобластомой в основном зависит от противоэпилептических препаратов. Тем не менее данными о пациентах с опухолями головного мозга, преимущественно с глиомами низкой степени злокачественности, подтверждается дополнительная важная роль онкологического лечения для контроля приступов.

Хирургия

Необходимость хирургического вмешательства у пациента с высокозлокачественными глиомами обычно не основывается на критериях эпилепсии. Тем не менее несколько исследований с участием глиомы низкой степени злокачественности демонстрируют, что хирургическое удаление опухоли приводит к большому снижению частоты приступов [15, 78], при этом у многих пациентов даже исчезают приступы после резекционной хирургии, в основном когда достигается тотальная резекция [15, 78]. Наилучший контроль приступов обычно связан с близостью резецированного участка к эпилептогенному очагу [79], однако примерно у трети больных эпилептогенный очаг находится за пределами опухоли [80].

Лучевая терапия

Традиционная краниальная лучевая терапия способствует снижению частоты и тяжести припадков у лиц с эпилепсией, ассоциированной с глиомой низкой и высокой степени тяжести [81, 82], и, как сообщается, эффективно снижает частоту приступов более чем на 75 % [81].

Интересно, что исследование фазы III EORTC, сравнивающее адъювантную лучевую терапию с наблюдением при глиоме низкой степени злокачественности, показало более низкую частоту приступов в группе облученных (25 против 41 %), что косвенно подтверждает потенциальную роль этой терапии [83, 84]. Кроме того, также сообщалось об улучшении контроля над приступами с помощью стереотаксической радиохирургии [84].

Химиотерапия

Противоопухолевые препараты также могут быть эффективными в борьбе с эпилептическими приступами, хотя фактические данные в популяциях с ГБМ отсутствуют. В исследованиях с участием пациентов с глиомой низкой степени злокачественности сообщалось о снижении частоты приступов при применении темозоломида [85, 86] и химиотерапии на основе нитрометилмочевины [87], при этом коэффициент реакции на приступы составлял 51–100 %.

Кортикостероиды

Противоэпилептическая активность кортикостероидов при опухоль-ассоциированных эпилепсиях должным образом оценивалась. Однако стероиды могут усиливать ГАМК-депрессантный эффект [88]. И наоборот, кортикостероиды чувствительны к агентам, влияющим на изофермент CYP3A4. Таким образом, EIAEDs мо-

гут повышать клиренс дексаметазона. Следовательно, комбинация кортикостероидов и НПВП приводит к непредсказуемым взаимодействиям. По этой причине необходим тщательный мониторинг ПЭП, следует контролировать их уровни в плазме крови, особенно во время отмены или после увеличения дозировки дексаметазона [30]. С другой стороны, об этом не сообщалось в исследованиях, посвященных фармакокинетическим связям между кортикостероидами и вальпроатом или темозоломидом. Однако вальпроат является субстратом изоферментов CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19 [30]. Следовательно, рекомендуется контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме крови во время лечения кортикостероидами. Одним из последствий терапии бевацизумабом является стероидосберегающий эффект у значительной части больных ГБ, снижающий потенциальное взаимодействие между ПЭП и кортикостероидами [89].

Комментарий эксперта

На сегодняшний день знания об оптимальной противоэпилептической терапии у пациентов с опухолями головного мозга ограничены и нет твердых, основанных на фактических данных, рекомендаций относительно лечения эпилептических приступов у лиц с опухоль-ассоциированной эпилепсией. Природа приступов ГБМ также недостаточно хорошо известна, что отражено в оценочных популяционных исследованиях, которые показали неодинаковое соотношение рефрактерной эпилепсии, связанной с глиомой (9–46 %) [2, 6, 7, 10, 11, 111, 112].

Вероятно, этот факт является результатом неоднородности типа глиомы, отсутствия контроля за степенью резекции опухоли, выполняемой во время операции, и послеоперационных курсах химио- и лучевой терапии. Недостаточные данные об анамнезе припадков и отсутствие рандомизированных исследований не позволяют сравнивать эффективность между исследованиями в лечении опухоль-ассоциированных эпилепсий и эпилепсий иных этиологий, несмотря на то что известно, что плацебо-вмешательства при эпилепсии увеличивают частоту приступов до 15 % [90].

Тем не менее стоит принять во внимание некоторые практические аспекты при выборе ПЭП первой линии для пациентов с ГБМ, страдающих от частых припадков.

Во-первых, выбор препарата для внутривенного введения может оказаться более оптимальным, поскольку таким пациентам все равно потребуются хирургическое вмешательство, если симптоматически их ГБМ проявится наличием эпилептических припадков. У таких больных существенно возрастают риски развития эпилептического статуса (4–12 %), что затрудняет пероральное употребление лекарственных средств. Более того, дисфагия является частым симптомом на последних стадиях жизни таких пациентов, что делает внутривенное введение препарата более практичным вариантом.

Во-вторых, следует избегать применения ПЭП с быстрым циклом титрования, но и применение таких пре-

паратов, как блокаторы Na-каналов, для приема которых требуется длительное увеличение дозы до достижения терапевтического диапазона, требует слишком продолжительного курса до достижения положительного противосудорожного результата. Иные мнения, основанные на уже имеющихся данных, являются более противоречивыми. Однако, в соответствии с нашим собственным большим клиническим опытом работы с пациентами с ГБМ-ассоциированной эпилепсией, именно блокаторы Na-каналов, и в частности ламотриджин, зарекомендовали себя положительным образом. Поскольку обладает не только выраженным противоэпилептическим эффектом, но и нормотимическим, что оказывается особенно важным у пациентов с ГБМ, расположенной в передних отделах головного мозга. Более того, комплаентность и приверженность терапии у пациентов с ГБМ на фоне лечения ламотриджином оказываются достаточно высокими.

До сих пор не было доказано, что ПЭП второго поколения в общей популяции пациентов обладают большей эффективностью, чем старые ПЭП [91]. И хотя они обеспечивают хорошую переносимость, представленных доказательств недостаточно, чтобы давать рекомендации в пользу новых ПЭП у пациентов с ГБМ [61, 92], даже учитывая высокий риск проявления побочных эффектов от применения ПЭП у пациентов с глиомами, а также знания о лучшей переносимости при применении более новых ПЭП у пациентов с онкологией и новообразованиями других органов. К тому же ПЭП первого поколения не влияют на метаболизм химиотерапии первой линии, используемой при лечении ГБМ. Более того, эффективность старых и новых ПЭП при припадках, связанных с ГБМ, не была должным образом протестирована, что не дает достоверных доказательств.

Одним из выводов, который был сделан в результате анализа исследований с применением ПЭП второго поколения, является различное соотношение частоты эпилептических припадков между пациентами, получавшими дополнительную терапию или в рамках первой монотерапии (табл. 2); последние демонстрируют лучшие показатели ответа, что, вероятно, является следствием некоторой предвзятости в выборке среди населения. Из новых ПЭП в обоих типах исследований использовался только леветирацетам. Несмотря на впечатляющие результаты недавнего исследования, использующего леветирацетам в качестве терапии первой линии [6], препарат, используемый в качестве дополнительной терапии, показал результаты, аналогичные эффективности и других новых ПЭП. Принимая во внимание эти данные, два препарата являются потенциальными препаратами выбора для лечения впервые возникших эпилептических припадков при опухоли-ассоциированных эпилепсиях: вальпроевая кислота и леветирацетам. Вальпроат оказывают благоприятное дополнительное влияние на выживаемость пациентов, получающих темозоломид. Он широко применяется у пациентов с ГБМ, обладает хорошим профилем переносимости и имеет то преимущество, что не является субстратом

или индуктором белков Р-гр. В качестве альтернативы лечение леветирацетамом также широко применяется при эпилепсии у пациентов с глиобластомой.

Обзор лечения эпилепсий, связанных с глиомами, за последние годы показал очень хорошую эффективность и переносимость. Многие авторы рекомендуют использовать вальпроат в умеренных дозах (1000–2000 мг/сут) в качестве средства первой линии у пациентов, получающих темозоломид, оценивая возможность перехода на леветирацетам после завершения химиотерапии и, в соответствии с переносимостью, представленной пациентами, после проведения курса лечения. Если контроль над приступами недостаточен, то следует рекомендовать дополнительную терапию леветирацетамом, а не последовательные попытки монотерапии ПЭП. У пациентов, получающих только лучевую терапию, поддерживающее паллиативное лечение или химиотерапию второй линии, оба варианта одинаково эффективны. Наконец в случаях рефрактерной эпилепсии при использовании этих двух препаратов рекомендуется планировать и корректировать дозировки химиотерапевтического лечения, если эпилептические припадки сохраняются, вместо того чтобы добавлять ПЭП третьего поколения. В случаях, когда заболевание не поддается контролю, рекомендуется добавление окскарбазепина или лакосамида. При назначении вальпроата желательно контролировать уровень вальпроата в плазме крови, если необходимо увеличить дозы дексаметазона. С другой стороны, в конце жизни пациентам с ГБМ с эпилепсией в анамнезе рекомендуется продолжать лечение ПЭП, несмотря на проблемы с глотанием или нарушением уровня сознания, из-за более высокого риска возникновения припадков на поздней стадии заболевания. Следовательно, препараты для внутривенного введения более эффективны и полезны у пациентов, поступающих в стационары. Также рекомендуется переход на внутримышечные препараты, такие как фенobarбитал, и также было показано, что данный препарат – это разумный выбор для пациентов, которые умирают дома или в хосписах [55]. Наконец, единственным достоверным доказательством является отказ от применения вальпроата, фенobarбитала или фенитоина в качестве профилактического лечения у пациентов с опухолями головного мозга, что оставляет открытым вопрос о новых ПЭП. Существует несколько недавно одобренных ПЭП третьего поколения и много новых препаратов, проходящих II и III фазы клинических испытаний, которые обладают привлекательными механизмами воздействия для пациентов с глиомами, страдающих эпилептическими припадками [88]. К примеру, бриварацетам является высокоафинным SV2A и также проявляет ингибирующую активность в нейронных потенциалзависимых натриевых каналах с ожидаемой высокой эффективностью, превосходящей леветирацетам. Кроме того, бриварацетам вводится внутривенно, и клинические испытания III фазы показали благоприятный эффект и хорошую переносимость, а побочные эффекты у дан-

ного препарата были минимальными, в результате чего в настоящее время он рассматривается как потенциальный препарат для лечения эпилептических припадков, связанных с ГБМ [88]. Другой недавно появившийся препарат – перампанел – удобен для пациентов с ГБМ из-за его нового механизма действия, снижающего способность глутамата активировать AMPA-рецепторы посредством неконкурентного и высокоселективного связывания [93]. Однако в клинических испытаниях на III фазе сообщалось о некоторых побочных эффектах данного препарата, таких как сонливость, головокружение, усталость и головная боль, причем отмечались они несколько чаще, чем при приеме плацебо, и частота прекращения приема составила 7,1–10,3 % [94–96]. При назначении этого препарата у пациентов с глиомой в исследованиях пришли к выводу, что необходимо тщательно контролировать побочные эффекты перампанела. Однако, по нашему клиническому опыту и большой практике работы с пациентами такого профиля, именно перампанел может рассматриваться в качестве препарата выбора из-за своего выраженного клинического эффекта как по снижению частоты приступов, так и по уменьшению зоны перифокального отека, на фоне чего нежелательные побочные эффекты отмечались значительно реже. Другим весомым плюсом при назначении перампанела, без сомнений, является его высокая эффективность в отношении ГБМ и эпилептических приступов лобно-височной локализации, что составляет весомую долю в общий объем таких опухолей. В ряде исследований показано, что эсикарбазепин, новое производное карбамазепина и окскарбазепина, обладает преимуществом приема однократной суточной дозы, что также оказывается немаловажным для столь тяжелых пациентов, как больные с ГБМ и припадками. Другими разрабатываемыми препаратами, которые обладают эффектом, полезным для лечения специфических патофизиологических механизмов эпилептических припадков, связанных с ГБМ, являются NAX 810-2, агонист галанина, предпочитающий GalR2, который ингибирует высвобождение глутамата и обладает противовоспалительным действием [88]; тонаберсат, соединение класса бензоиламинобензопирана, которое ингибирует острое и хроническое воспаление, индуцированное экспрессией коннексинов, и подавляет нейрон-глиальную связь через щелевые соединения [88]; валноктамид, производное вальпроевой кислоты второго поколения, обладающее новым механизмом действия, ингибирующим миоинозитола фосфатсинтазу [88]; и препарат VX-765, обладающий противовоспалительными свойствами благодаря тому, что он является селективным и обратимым ингибитором интерлейкин-превращающего фермента [97]. Еще один новый препарат – ганаксолон – является нейростероидным аналогом метаболита прогестерона с ГАМКергической активностью, влияющей на дифференцировку нейронов и глии и противовоспалительные свойства. И наконец, эффективность и безопасность препаратов второго или третьего поколения ПЭП не-

обходимо тестировать для профилактики приступов ГБМ. Таким образом, в настоящее время продолжается проспективное рандомизированное исследование с использованием блокаторов Na-каналов [90].

Список литературы / References

68. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: A meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 79 (12), 1489–1494 (2004).
69. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD004424 (2008).
70. Kujilen JM, Teemstra OP, Kessels AG, Herpers MJ, Beuls EA. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: A meta-analysis. *Seizure* 5 (4), 291–298 (1996).
71. De Santis A, Villani R, Sinisi M, Stocchetti N, Perucca E. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: A randomized controlled study. *Epilepsia* 43 (2), 175–182 (2002).
72. Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology* 71 (9), 665–669 (2008).
73. Kern K, Schebesch KM, Schlaier J et al. Levetiracetam compared to phenytoin for the prevention of postoperative seizures after craniotomy for intracranial tumours in patients without epilepsy. *J. Clin. Neurosci.* 19 (1), 99–100 (2012).
74. Zafar SN, Khan AA, Ghauri AA, Shamim MS. Phenytoin versus Levetiracetam for seizure prophylaxis after brain injury – a meta-analysis. *BMC Neurol.* 12, 30 (2012).
75. Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst. Rev.* 8, CD008586 (2011).
76. Lim DA, Tarapore P, Chang E et al. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: A randomized Phase II pilot study. *J. Neurooncol.* 93 (3), 349–354 (2009).
77. Maschio M, Dinapoli L, Sperati F et al. Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: Seizure control, safety, and quality of life. *J. Neurooncol.* 104 (1), 205–214 (2011).
78. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: Long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 44 (6), 822–830 (2003).
79. Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: Improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir. (Wien)* 144 (6), 563–572; discussion 572 (2002).
80. Gilmore R, Morris H 3rd, Van Ness PC, Gilmore-Pollak W, Estes M. Mirror focus: Function of seizure frequency and influence on outcome after surgery. *Epilepsia* 35 (2), 258–263 (1994).
81. Rogers LR, Morris HH, Lupica K. Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology* 43 (8), 1599–1601 (1993).
82. Chalfoux R, Elisevich K. Effect of ionizing radiation on partial seizures attributable to malignant cerebral tumors. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 67 (3–4), 169–182 (1997).
83. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al.; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366 (9490), 985–990 (2005).
84. Schröthner O, Eder HG, Unger F, Feichtinger K, Pendl G. Radiosurgery in lesional epilepsy: Brain tumors. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 70 (Suppl. 1), 50–56 (1998).
85. Pace A, Vidiri A, Galli E et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: Clinical benefits and radiological response. *Ann. Oncol.* 14 (12), 1722–1726 (2003).
86. Sherman JH, Moldovan K, Yeoh HK et al. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *J. Neurosurg.* 114 (6), 1617–1621 (2011).
87. Frenay MP, Fontaine D, Vandenbos F, Lebrun C. First-line nitrosourea-based chemotherapy in symptomatic non-resectable supratentorial pure low-grade astrocytomas. *Eur. J. Neurol.* 12 (9), 685–690 (2005).
88. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eleventh Eilat Conference (EILAT XI). *Epilepsia Res.* 103 (1), 2–30 (2013).
89. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* 27 (28), 4733–4740 (2009).
90. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 51 (1), 7–26 (2010).
91. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 53 (3), 512–520 (2012).
92. Wilby J, Kainth A, Hawkins N et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 9 (15), 1–157, III–IV (2005).

93. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N et al. Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia* 52 (7), 1331–1340 (2011).
94. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global Phase III study 305. *Epilepsia* 54 (1), 117–125 (2013).
95. French JA, Krauss GL, Biton V et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized Phase III study 304. *Neurology* 79 (6), 589–596 (2012).
96. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V et al. Randomized Phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 78 (18), 1408–1415 (2012).
97. Wannamaker W, Davies R, Namchuk M et al. (S)-1-((S)-2-((1-(4-amino-3-chlorophenyl)-methanoyl)-amino)-3,3-dimethylbutanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((2R,3S)-2-ethoxy-5-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-amide (VX-765), an orally available selective interleukin (IL)-converting enzyme/caspase-1 inhibitor, exhibits potent anti-inflammatory activities by inhibiting the release of IL-1beta and IL-18. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 321 (2), 509–516 (2007).
98. Perry JR, Sawka C. Add-on gabapentin for refractory seizures in patients with brain tumours. *Can. J. Neurol. Sci.* 23 (2), 128–131 (1996).
99. Striano S, Striano P, Boccella P, Nocerino C, Bilo L. Tiagabine in glial tumors. *Epilepsy Res.* 49 (1), 81–85 (2002).
100. Maschio M, Dinapoli L, Zarabla A et al. Outcome and tolerability of topiramate in brain tumor associated epilepsy. *J. Neurooncol.* 86 (1), 61–70 (2008).
101. Lu Y, Yu W, Wang X. Efficacy of topiramate in adult patients with symptomatic epilepsy: an open-label, long-term, retrospective observation. *CNS Drugs* 23 (4), 351–359 (2009).
102. Novy J, Stupp R, Rossetti AO. Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures: a preliminary observation. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 111 (2), 171–173 (2009).
103. Maschio M, Dinapoli L, Sperati F et al. Effect of pregabalin add-on treatment on seizure control, quality of life, and anxiety in patients with brain tumour-related epilepsy: A pilot study. *Epileptic Disord.* 14 (4), 388–397 (2012).
104. Maschio M, Dinapoli L, Saveriano F et al. Efficacy and tolerability of zonisamide as add-on in brain tumor-related epilepsy: Preliminary report. *Acta Neurol. Scand.* 120 (3), 210–212 (2009).
105. Maschio M, Dinapoli L, Vidiri A et al. The role side effects play in the choice of antiepileptic therapy in brain tumor-related epilepsy: A comparative study on traditional antiepileptic drugs versus oxcarbazepine. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 28, 60 (2009).
106. Maschio M, Dinapoli L, Mingoia M et al. Lacosamide as add-on in brain tumor-related epilepsy: Preliminary report on efficacy and tolerability. *J. Neurol.* 258 (11), 2100–2104 (2011).
107. Wagner GL, Wilms EB, Van Donselaar CA, Vecht Ch J. Levetiracetam: Preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure* 12 (8), 585–586 (2003).
108. Newton HB, Goldlust SA, Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J. Neurooncol.* 78 (1), 99–102 (2006).
109. Maschio M, Albani F, Baruzzi A et al. Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. *J. Neurooncol.* 80 (1), 97–100 (2006).
110. Bähr O, Hermissen M, Rona S et al. Intravenous and oral levetiracetam in patients with a suspected primary brain tumor and symptomatic seizures undergoing neurosurgery: The HELLO trial. *Acta Neurochir. (Wien)* 154 (2), 229–235; discussion 235 (2012).
111. 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. С. 45–50.
Vasilenko A. V., Ulitin A. Yu., Lebedev I. A., Ablaev N. R., Dikonenko M. V., Mansurov A. S., Shaykhov M. M. Epilepsy in patients with glioblastoma: Mechanisms of occurrence and treatment problems (part 1). *Medical Alphabet*. 2023. No. 14. Pp. 45–50.
112. Василенко А. В., Улитин А. Ю., Аблаев Н. Р., Диконенко М. В., Мансуров А. С., Шайхов М. М. Эпилепсия у больных с глиомами: механизмы, лечение и влияние противосудорожной терапии. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023. Т. 3. № 3. С. 38–47.
Vasilenko A. V., Ulitin A. Yu., Ablaev N. R., Dikonenko M. V., Mansurov A. S., Shaykhov M. M. Epilepsy in patients with gliomas: Mechanisms, treatment and effect of anticonvulsant therapy. *Russian Journal of Personalized Medicine*. 2023. V. 3. No. 3. P. 38–47.

Статья поступила / Received 12.09.23
Получена после рецензирования / Revised 14.09.23
Принята к публикации / Accepted 22.09.23

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 Саипович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹

Шайхов Мадани Магомедович, ординатор 2-го года обучения кафедры нейрохирургии ИМО¹

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 «Юменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

Автор для переписки: Василенко Анна Владимировна. 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 2). *Медицинский алфавит*. 2023; (33): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-13-19>

About authors

Vasilenko Anna V., PhD Med, head of Teaching Unit, associate professor at Neurosurgery Dept of Institute of Medical Education¹, 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 Dept of Institute of Medical Education¹, professor at Neurosurgery Dept n.a. prof. 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 Neurosurgery of Institute of Medical Education¹

Dikonenko Michail V., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery of Institute of Medical Education¹. ORCID: 0000-0002-8701-1292

Mansurov Ahmed S., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery of Institute of Medical Education¹

Shaykhov Madani M., resident of the 2nd year of training at Dept of Neurosurgery of Institute of Medical Education¹

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

For citation: Vasilenko A. V., Ulitin A. Yu., Lebedev I. A., Ablaev N. R., Dikonenko M. V., Mansurov A. S., Shaykhov M. M. Epilepsy in patients with glioblastoma: Mechanisms of occurrence and problems of treatment (part 2). *Medical alphabet*. 2023; (33): 13–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-13-19>