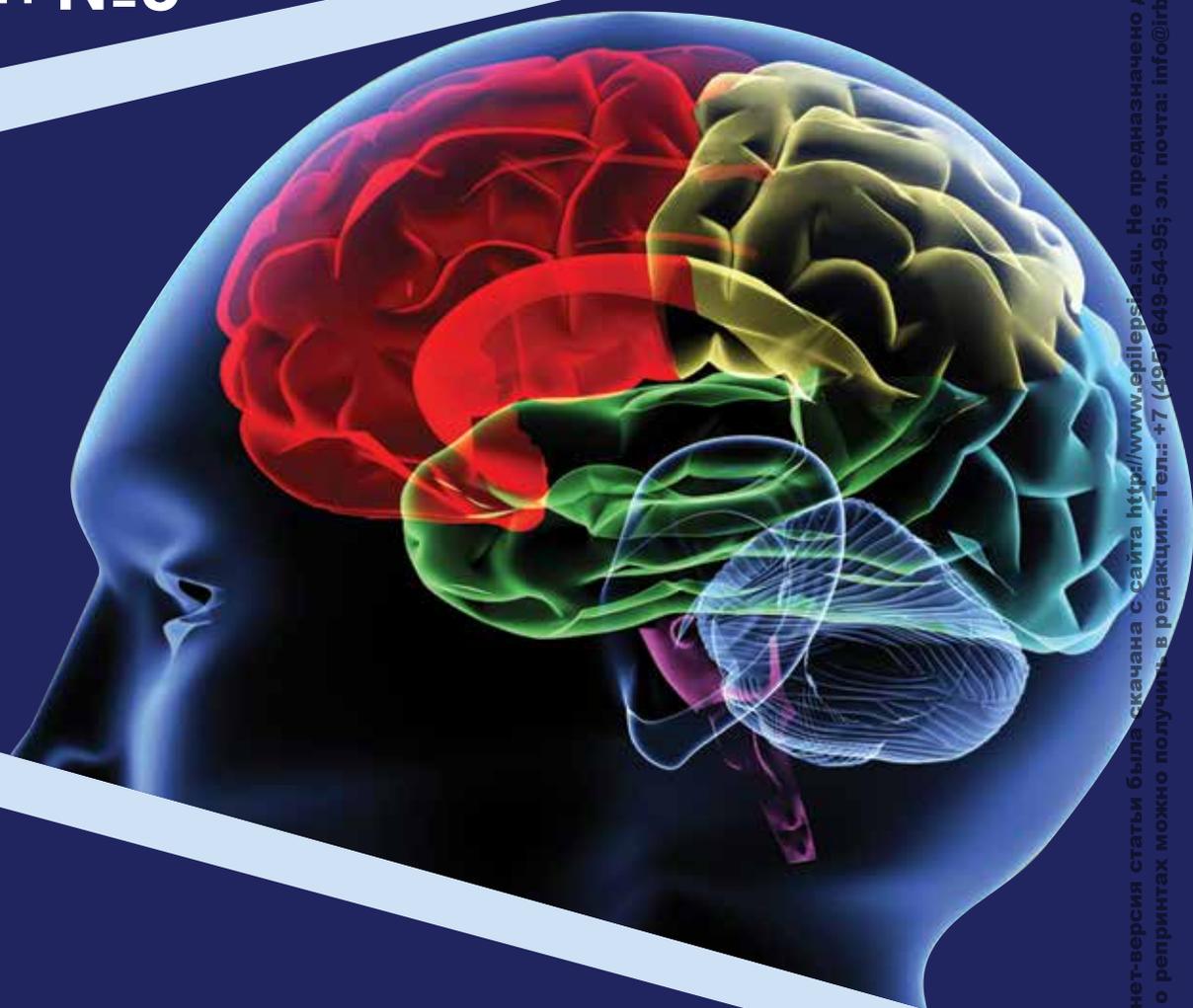


ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №3

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК



DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.278-284

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Применение вальпроевой кислоты для внутривенного введения у больных с глиальными опухолями головного мозга после оперативного лечения на фоне проведения лучевой терапии

Шершевер А. С.^{1,2}, Бенцион Д. Л.¹, Лаврова С. А.¹,
Миронова Ю. А.¹, Черкасов Г. В.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение «Свердловский областной онкологический диспансер» (ул. Соболева, д. 29, г. Екатеринбург 620036, Свердловская область, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург (ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург 620028, Свердловская область, Россия)

Для контактов: Шершевер Александр Сергеевич, e-mail: shershever@mail.ru

Резюме

Цель – изучить влияние вальпроевой кислоты у больных с глиомами больших полушарий головного мозга после оперативного лечения и с резким учащением эпилептических припадков на фоне приема антиэпилептических препаратов (АЭП) при проведении лучевой терапии (ЛТ).

Материалы и методы. В проспективном клиническом наблюдении принимали участие 879 пациентов 18–78 лет с глиобластомами (ГМ), получающие ЛТ. Пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование, электроэнцефалография (ЭЭГ), использовались методы нейровизуализации. После обследования и оперативного лечения пациентам назначалась ЛТ. Проведение ЛТ во время серийного течения эпилепсии (ЭП) невозможно, так как пациент должен в течение 30 мин. находиться в неподвижном состоянии. Поэтому мы вводили вальпроевую кислоту внутривенно для предупреждения или купирования ЭП во время сеанса ЛТ. Оценивали эффективность и безопасность вальпроевой кислоты, а также результаты ЛТ.

Результаты. Симптоматическая эпилепсия из 879 участников исследования выявлена у 147 пациентов (16,7%). Учащение эпилептических приступов даже на фоне приема базисных АЭП отмечено на 14–21-й день от начала ЛТ (между 7–11-м сеансами лучевой терапии у 65 (44,2%) из 147 пациентов). Использование в/в введения вальпроевой кислоты позволило всем 65 пациентам завершить курс ЛТ. Побочных явлений, связанных с использованием вальпроевой кислоты, зарегистрировано не было.

Заключение. Проведенное наблюдение в условиях реальной клинической практики позволяет рекомендовать вальпроевую кислоту для лечения больных с ГМ и ЭП как фокальных, так и генерализованных на фоне проведения сеанса адьювантной лучевой терапии под контролем с помощью методов клиничко-неврологического обследования и ЭЭГ.

Ключевые слова

Вальпроевая кислота, вальпроат, антиэпилептический препарат, АЭП, глиобластома, серийное течение припадков, эпилептический статус, лучевая терапия.

Статья поступила: 02.07.2019 г.; в доработанном виде: 19.08.2019 г.; принята к печати: 05.09.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шершевер А. С., Бенцион Д. Л., Лаврова С. А., Миронова Ю. А., Черкасов Г. В. Применение вальпроевой кислоты для внутривенного введения у больных с глиальными опухолями головного мозга после оперативного лечения на фоне проведения лучевой терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (3): 278-284. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.278-284.

The use of intravenous valproic acid in patients with epileptic seizures developing during radiation therapy following glial tumor surgery

Shershever A. S.^{1,2}, Benzion D. L.¹, Lavrova S. A.¹, Mironova Y. A.¹, Cherkasov G. V.¹

¹ Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary (29 Sobolev Str., Yekaterinburg 620036, Sverdlovsk Region, Russia)

² Urals State Medical University Yekaterinburg (3 Repina Str., Yekaterinburg 620036, Sverdlovsk Region, Russia)

Corresponding author: Aleksandr S. Shershever, e-mail: shershever@mail.ru

Summary

Objective: to study the effect of valproic acid on epileptic seizures developing during radiation therapy (RT) following glioma surgery in patients taking antiepileptic drugs (AED).

Materials and methods. This prospective observational study involved 879 patients aged 18-78 with glioblastomas (GM) who were receiving RT. The patients underwent clinical and neurological examination, electroencephalography (EEG), and neuroimaging tests. After the examination and surgical treatment, patients were prescribed RT. During an RT procedure, the patient has to stay in a steady non-moving position for 30 min. To prevent the patient from developing sporadic or serial seizures during RT, we used valproic acid administered via the intravenous route. The efficacy and safety of valproic acid were evaluated together with the outcomes of RT.

Results. Of 879 participants, symptomatic epilepsy was detected in 147 patients (16.7%). An increase in epileptic seizures (even under basic AED therapy) after surgery for GM was noted on days 14-21 after the start of RT (i.e. between the 7 and 11th RT session) in 65 of 147 patients (44.2%). The iv administration of valproic acid allowed all 65 patients to complete the course of RT. No adverse events associated with the use of valproic acid were reported.

Conclusion. This observation from our clinical practice allows us to recommend valproic acid for the treatment of epileptic seizures (focal and generalized) developing during radiotherapy after surgery for GM. The treatment should be accompanied by clinical, neurological and EEG monitoring.

Key words

Valproic acid, valproate, antiepileptic drug, AED, glioblastoma, serial seizures, status epilepticus, radiation therapy.

Received: 02.07.2019; **in the revised form:** 19.08.2019; **accepted:** 05.09.2019.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shershever A. S., Benzion D. L., Lavrova S. A., Mironova Y. A., Cherkasov G. V. The use of intravenous valproic acid in patients with epileptic seizures developing during radiation therapy following glial tumor surgery. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019; 11 (3): 278-284 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.278-284.

Введение / Introduction

Глиобластома (ГМ) является наиболее распространенным и агрессивным типом первичного новообразования головного мозга. Терапия ГМ состоит из максимальной хирургической резекции в безопасных пределах с последующим использованием лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) с темозоломидом. Несмотря на успехи в лечении, прогноз ГМ, как правило, продолжает оставаться неблагоприятным.

Эпилептические припадки являются одним из наиболее распространенных симптомов у пациентов

с ГМ. Появление, учащение приступов, серийное и статусное их течение часто наблюдаются после операции на фоне проведения ЛТ и ХТ [1,2].

Вальпроевая кислота применяется в качестве антиэпилептического препарата (АЭП) у пациентов с неоплазмами мозга, так как по своей эффективности и профилю обладает низкой токсичностью [3,4]. Несколько исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что вальпроевая кислота оказывает радиосенсибилизирующее действие при глиомах и радиопротекторное влияние на нормальную мозговую ткань или

нейроны гиппокампа [5]. Результаты нескольких ретроспективных исследований также показали потенциальное преимущество вальпроевой кислоты с целью повышения выживания пациентов с ГМ [5]. В литературе нет сообщений о том, как провести ЛТ на фоне учащения ЭП, что и определило потребность в этом клиническом наблюдении. В данной работе изучали применение вальпроевой кислоты для внутривенного введения у пациентов с ГМ после оперативного лечения с учащением ЭП и появлением эпилептиформной активности (ЭА) на фоне проведения ЛТ и ХТ.

Цель – изучить влияние вальпроевой кислоты у больных с глиомами больших полушарий головного мозга после оперативного лечения и с резким учащением эпилептических припадков на фоне приема АЭП во время проведения лучевой терапии.

Материалы и методы / Materials and Methods

В период с 2014 по 2018 г. проведено проспективное клиническое наблюдение с участием 879 пациентов 18–78 лет с ГМ, получающих лучевую терапию.

Все манипуляции в рамках данной работы были выполнены с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.).

В основную группу входили пациенты, у которых в отделении ЛТ отмечалось серийное и статусное течение припадков.

Клинико-неврологическое обследование

В отделении ЛТ проводили комплексное обследование больных. Клинико-неврологическое обследование заключалось в подробном сборе анамнестических сведений, исчерпывающей характеристике структуры эпилептических припадков, динамики развития заболевания, начиная с истории первых пароксизмов в соответствии с Классификацией Международной противоэпилептической лиги [6].

Обращалось внимание на выявление особенностей основных клинических проявлений эпилепсии, поле хирургического лечения и удаления ГМ. Оценивалась также их частота и периодичность. Эпилептические приступы разделены на:

- 1) частые – больше двух приступов за сутки;
- 2) ежедневные – от трех до пяти приступов и более в сутки.

Неврологическое обследование было направлено на выявление очаговых неврологических нарушений, свидетельствующих о фокальной церебральной дисфункции. Подробно изучалась выраженность и динамика очаговых признаков поражения ЦНС.

Электроэнцефалография

Всем больным до начала ЛТ записывали ЭЭГ. Запись производилась с поверхностных чашечковых электродов (Fp1; Fp2.; F5; F6; F7; F8; C3; C4; P3; P4; O1;

O2), установленных по стандартным, биполярным методам в международной системе «10×20», на мультифункциональном нейрофизиологическом комплексе Nicolet, программа Bravo (Nicolet Biomedical, США). Затем ЭЭГ повторяли каждые три дня. При учащении ЭП или перед их появлением, а также при выявлении ЭА ЭЭГ выполняли через день, на протяжении всего последующего курса ЛТ. С целью повышения эффективности нейрофизиологического обследования использовали стандартные или специальные функциональные пробы (одиночную или ритмическую фотостимуляцию, 3-5-минутную гипервентиляцию).

Проводился анализ ЭЭГ-активности между приступами (интериктальная ЭЭГ) и во время приступа (иктальная ЭЭГ) для доказательства истинной очаговости биоэлектрической дисфункции головного мозга. Определялась локализация эпилептического очага и его латерализация.

Осуществлялся анализ амплитудно-частотных характеристик биопотенциалов головного мозга, состояния его возбудимости, параметров основного альфа- и бета-ритмов, а также особенностей патологических форм активности. Выделяли судорожные формы активности (острые волны, комплексы «острая-медленная волна», «пик-волна»), медленно-волновая активность. С учетом незавершенности процессов формирования нормальных ритмов основное внимание обращалось на особенности эпилептической активности, изменение возбудимости мозга, структуру и пространственное распределение медленно-волновой активности с учетом возраста пациента. При общей оценке ЭЭГ использовали классификацию [7].

Терапия

С учетом того, что проведение ЛТ во время серийного течения ЭП невозможно, так как пациент должен в течение 30 мин. находится в неподвижном состоянии, мы использовали вальпроевую кислоту для внутривенного введения. Введение вальпроевой кислоты для внутривенного введения безопасно и хорошо переносится при скорости инфузии до 10 мг/кг/мин. и дозах до 30 мг/кг [8-11]. Транзиторное местное раздражение в связи с быстрым введением неразведенных ударных доз может причинить преходящие, не имеющие клинического значения, изменения АД у некоторых пациентов. Отсутствие серьезных побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, печени и местных побочных явлений, а также быстрое достижение терапевтической концентрации оправдывают применение вальпроевой кислоты для внутривенного ведения при неотложных ситуациях.

Статистический анализ

Статистические исследования в данной работе проводили на основании стандартных методов обра-

ботки. Пользовались параметрическими (Стюдента t) и непараметрическими (Колмогорова-Смирнова, Пирсона) критериями анализа информации. Использовали методы оценки достоверности различий показателей и средних величин, корреляционного анализа. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. При статистической обработке пользовались табличным редактором Excel (Microsoft, США), пакетом программ статистического анализа Statistica 5,0 for Windows (StatSoft, Inc, США).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Длительность курса ЛТ составляла 5-6 недель. Необходимо отметить, что учащение ЭП или их появление, даже на фоне применения базисных АЭП, отмечено на 10-21-й день от начала ЛТ между 7-11 сеансами лучевой терапии). При поступлении в стационар пациенты принимали бензодиазепины, вальпроаты, карбамазепин, сейзар, топирамат, перампанел. Антиконвульсанты в до- и послеоперационном периоде назначались систематически пациентам с эпилептическими припадками или признаками эпилептиформной активности на ЭЭГ [12].

ЭП отмечены у 147 (16,7%) из 879 (100%) пациентов, которые были прооперированы по поводу ГМ и поступили на ЛТ в период 2014-2018 гг. Из 147 (100%) пациентов у 65 (63,1%) в связи с резким учащением ЭП невозможно было проводить ЛТ, так как приступы могли развиваться в момент сеанса ЛТ. Для профилактики припадков до начала или во время проведения сеанса ЛТ вводили вальпроевую кислоту. Длительность курса лучевой терапии составляла 5-6 недель. Необходимо отметить, что учащение ЭП или их появление, даже на фоне применения базисных АЭП, отмечено на 10-21-й день от начала ЛТ. У пациентов, которые начинали жаловаться на неприятные ощущения, отмечали появление очаговой неврологической симптоматики (между 7-9-м сеансами ЛТ). На ЭЭГ выявляли ЭА.

Для уменьшения перифокального отека и улучшения функции нервной системы назначали дексаметазон от 8-20 мг/сут., поскольку он обладает низкой минералокортикоидной активностью и активно используется при проведении ЛТ. При поступлении в стационар пациенты принимали бензодиазепины, вальпроаты, карбамазепин, сейзар, топирамат, перампанел. Наша задача заключалась в том, чтобы пациент мог пройти курс ЛТ на фоне резкого учащения ЭП. С этой целью применяли вальпроевую кислоту для инъекций.

Клинический пример

Пациентка А., 36 лет. Считает себя больной с мая 2017 г., когда появилась эпилептическая аура – короткий фокальный сенсорный эпилептический приступ, протекающий при сохраненном сознании и сопровождавшийся субъективными ощущениями – онемение,

покалывание, слабость и подергивания в левых конечностях, 2-3 раза в сутки. Пациентка живет в области, к врачу не обращалась. В октябре 2017 г. частота приступов достигла 4-5 раз в неделю, отмечалась «смазанность» речи с вторичной генерализацией и последующим развитием паралича Тодда. При обращении в лечебное учреждение по месту жительства назначена вальпроевая кислота 500 мг + ламотриджин 200 мг – эффект отсутствовал. Через 30 дней изменений в состоянии не отмечалось. Проведена коррекция терапии: вальпроевая кислота 1000 мг + ламотриджин 200 мг, частота приступов – 3-4 в неделю. После пяти месяцев лечения пациентка направлена на консультацию к неврологу для уточнения диагноза. ЭЭГ пациентки представлена на **рисунке 1**.

МРТ головного мозга пациентки представлена на **рисунке 2**.

24.09.2017 г. была проведена операция по удалению опухоли правой лобной доли. Гистологическое исследование выявило анапластическую олигодендроглиому III степени. Анапластическим олигодендроглиомам присущ быстрый рост, их клетки значительно отличаются от нормальных клеток.

При поступлении в отделение ЛТ у пациентки выявлен умеренно выраженный левосторонний гемипарез, ЭП генерализованные с тоддовским парезом, до 4 раз в неделю. С учетом того, что проведение ЛТ во время ЭП невозможно, так как пациент должен в течение 30 мин. быть «неподвижен», чтобы завершить сеанс лучевой терапии (**рис. 3, 4**).

При неотложных судорожных состояниях для быстрого достижения соответствующего уровня АЭП в сыворотке крови применяли вальпроевую кислоту для внутривенного введения в ударных дозах – 1500-2000-3000 мг, за 30-60 мин. до начала проведения ЛТ или во время проведения ЛТ с целью купирования или предупреждения ЭП. Значительных изменений артериального давления, нарушений дыхания, электрокардиограммы не отмечалось (**рис. 6**).

После окончания курса ЛТ рекомендована вальпроевая кислота 2500 мг в сутки.

В настоящее время доказательная база эффективности и безопасности АЭП, по данным крупных контролируемых исследований, у пациентов с фокальными приступами, связанными с опухолями головного мозга, ограничена [9]. Симптоматическое лечение, по сути, такое же, как и для фокальных приступов, с учетом предположения, что причиной является фокальное поражение головного мозга. Лечение АЭП можно начинать после первого приступа. Нет убедительных доказательств эффективности профилактического лечения. При лечении приступов, связанных с опухолями, нужно учитывать некоторые важные моменты, включая следующие:

– высокая частота рецидивов после первого судорожного приступа;

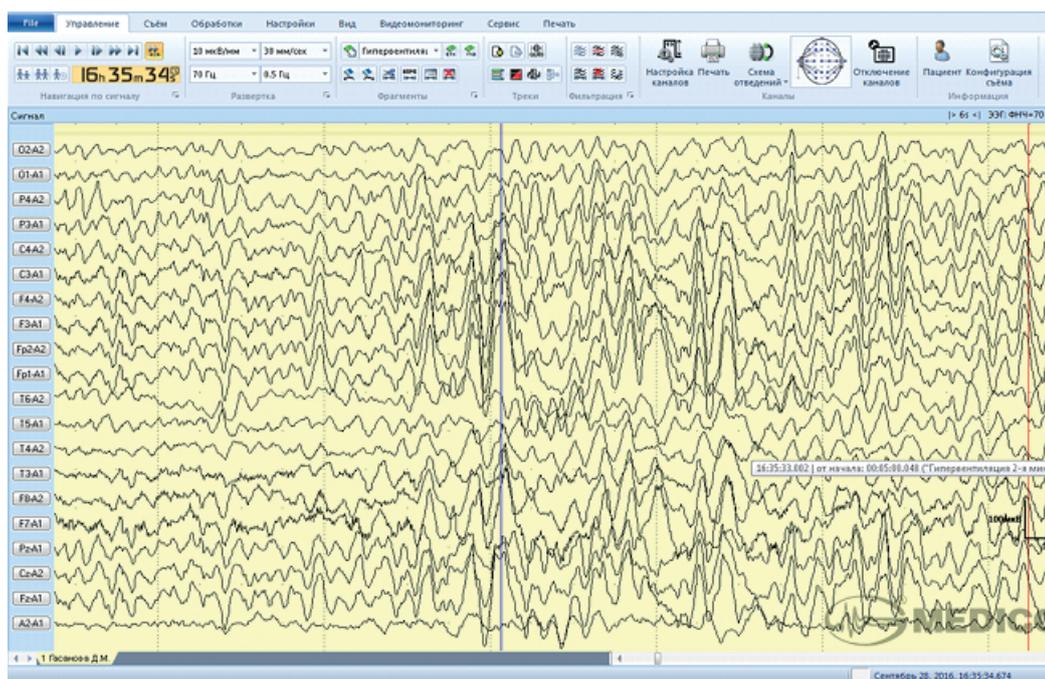


Рисунок 1. ЭЭГ пациентки А. 36 лет. Опухоль задних отделов правой лобной доли. Симптоматическая эпилепсия. Доминирует медленная активность тета-диапазона 5/cA амплитудой 50-70 мкв, по всей записи регистрируются билатерально синхронные всплески амплитудой более 200 мкв в лобно-центрально-теменных областях без отчетливой латерализации.

Figure 1. EEG record of patient A, 36 years old. Tumor in the posterior parts of the right frontal lobe; Symptomatic epilepsy. Slow activity of the theta range 5/cA with an amplitude of 50-70 μV is dominating, bilaterally synchronous bursts with an amplitude higher than 200 μV are recorded throughout the frontal-central-parietal regions without distinct lateralization.



Рисунок 2. МРТ пациентки А. 36 лет. Опухоль задних отделов правой лобной доли.

Figure 2. MRI scan of patient A, 36 years old. Tumor in the posterior parts of the right frontal lobe.



Рисунок 4. Пациентка А., 36 лет. Введение вальпроэвой кислоты для инъекций во время проведения сеанса лучевой терапии.

Figure 4. Patient A, 36 years old. Intravenous administration of valproic acid during a radiation therapy session.

Назначен курс ДЛТ

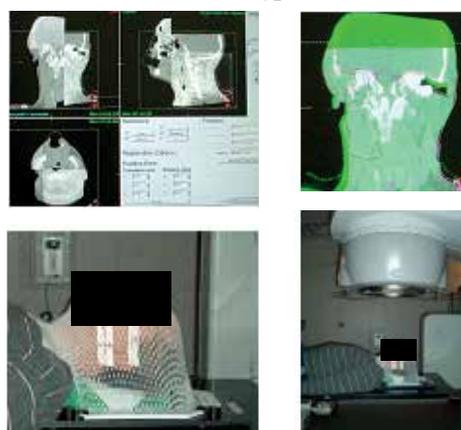


Рисунок 3. Положение пациента во время проведения сеанса лучевой терапии.

Figure 3. Position of a patient during a radiation therapy session.

- повышенная чувствительность к нежелательным явлениям АЭП;
- прогрессирование заболевания и связанные с ним изменения клинического ответа;
- возможные взаимодействия между АЭП и противораковыми препаратами.

Как правило, достичь полного контроля приступов удается редко. Отсутствуют доказательства эффек-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

тивности и безопасности АЭП у данной категории пациентов, по данным крупных контролируемых исследований.

По данным научных источников, применение вальпроевой кислоты для внутривенного введения представляется высокоэффективным и безопасным методом лечения во многих неотложных ситуациях у пациентов с опухолями головного мозга [10-13]. В нашем исследовании использование вальпроевой кислоты для внутривенного введения позволило в 2014-2018 гг. завершить курс лучевой

терапии всем 65 пациентам, у которых отмечалось учащение ЭП.

Заключение / Conclusion

Проведенное наблюдение в условиях реальной клинической практики позволяет рекомендовать вальпроевую кислоту для лечения больных с ГМ и ЭП как фокальных, так и генерализованных, на фоне проведения адьювантной лучевой терапии под контролем методами клиничко-неврологического обследования и ЭЭГ.

Литература:

1. Rudà R., Trevisan E., Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22 (6): 611-20.
2. Ochiai S., Nomoto Y., Yamashita Y. et al. Roles of Valproic Acid in Improving Radiation Therapy for Glioblastoma: a Review of Literature Focusing on Clinical Evidence. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17 (2): 463-466.
3. Карлов В. А., Андреева О. В. Применение инъекционного депакина при лечении эпилептического статуса. *Рус. мед. журн.* 2001; 20: 889-893.
4. Холин А. А., Воронкова К. В., Пылаева О. А. и др. Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов. *Журн. Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2010; 3: 55-59.
5. Gorlia H., Hapold C. T., Chinot O. et al. Does valproic acid or levetiracetam improve survival in glioblastoma? A pooled analysis of prospective clinical trials in newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34 (7): 731-739. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6563.
6. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017; 9 (1): 6-25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
7. Жирмунская Е. А. Клиническая электроэнцефалография. М. 1991.-216 с.
8. Шершевер А. С., Черкасов Г. В., Бушуев А. В. и др. Применение инъекционной формы вальпроевой кислоты у больных с серийными эпилептическими приступами и эпилептическим статусом

- на догоспитальном этапе и в стационаре. Метод. Рекомендации под ред. А. С. Шершевера. Екатеринбург. 2018; 88 с.
9. Шершевер А. С., Лазарев А. Ю., Бенцион Д. Л. и др. Современные противозепилептические препараты в лечение симптоматической эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга: комбинированный подход. Поленовские чтения. Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 19-21 апреля 2017; С. 28.
10. Шершевер А. С., Бенцион Д. Л., Лаврова С. А. и др. Применение противозепилептических препаратов в лечении пациентов с глиальными опухолями головного мозга и эпилептическими припадками после оперативного лечения на фоне проведения лучевой терапии. Актуальные вопросы современной эпилептологии. Уральская конференция по эпилептологии. Материалы конференции. Екатеринбург, 14 марта 2014; С. 38-40.
11. Шершевер А. С., Лаврова С. А., Бенцион Д. Л. и др. Тактика ведения больных с глиальными опухолями и эпилептическими припадками после оперативного лечения на фоне проведения лучевой терапии. Поленовские чтения. Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 17-19 апреля 2012; С. 77.
12. Коновалов А. Н., Потапов А. А., Лошаков В. А. и др. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых. М. 2015; 29 с.

References:

1. Rudà R., Trevisan E., Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010; 22 (6): 611-20.
2. Ochiai S., Nomoto Y., Yamashita Y. et al. Roles of Valproic Acid in Improving Radiation Therapy for Glioblastoma: a Review of Literature Focusing on Clinical Evidence. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17 (2): 463-466.
3. Karlov V. A., Andreeva O. V. The use of injectable depakine in the treatment of status epilepticus. *Rus. med. Zhurn.* (in Russ.). 2001; 20: 889-893.
4. Kholin A. A., Voronkova K. V., Pylaeva O. A. et al. Efficacy and safety of intravenous valproate administration. *Zhurn. Nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russ.). 2010; 3: 55-59.
5. Hapold G. C. T., Chinot O. et al. Does valproic acid or levetiracetam improve survival in glioblastoma? A pooled analysis of prospective clinical trials in newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* (in Russ.). 2016; 34 (7): 731-739. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6563.
6. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions* (in Russ.). 2017; 9 (1): 6-25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>.
7. Zhirmunskaya E. A. Clinical electroencephalography. Moscow. 1991; 216 s. (in Russ.).
8. Shershever A. S., Cherkasov G. V., Bushuev A. V. et al. Injection of valproic acid in patients with serial epileptic seizures and status epilepticus at the prehospital stage and in the hospital. Method. Recommendations Ed. A. S. Shershever. Yekaterinburg. 2018; 88 s. (in Russ.).
9. Shershever A. S., Lazarev A. Yu., Bentsion D. L. et al. Modern antiepileptic drugs in the treatment of symptomatic epilepsy associated with brain tumors: a combined approach. Polenovsky readings. Materials of the XI All-Russian Scientific and Practical Conference. St. Petersburg, April 19-21, 2017; S. 28. (in Russ.).
10. Shershever A. S., Bentsion D. L., Lavrova S. A. et al. The use of antiepileptic drugs in the treatment of patients with glial brain tumors and epileptic seizures after surgical treatment during radiation therapy. Actual issues of modern epileptology. Ural Conference on Epileptology. Conference proceedings. Yekaterinburg, March 14, 2014; S. 38-40. (in Russ.).
11. Shershever A. S., Lavrova S. A., Bentsion D. L. et al. Tactics of management of patients with glial tumors and epileptic seizures after surgical treatment during radiation therapy. Polenovsky readings. Materials of the XI All-Russian Scientific and Practical Conference. St. Petersburg, April 17-19, 2012; S. 77. (in Russ.).
12. Kononov A. N., Potapov A. A., Loshakov V. A. et al. Standards, recommendations and options in the treatment of glial brain tumors in adults. Moscow. 2015; 29 s. (in Russ.).

Сведения об авторах:

Шершевер Александр Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет. E-mail: shershever@mail.ru.

Бенцион Дмитрий Львович – к.м.н., заведующий отделением радиотерапии, ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер».

Лаврова Светлана Аркадьевна – к.м.н., врач функциональной диагностики, ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер».

Миронова Юлия Александровна – врач, радиотерапевт, ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер».

Черкасов Глеб Владимирович – к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации, ГБУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер».

About the authors:

Aleksandr S. Shershever – MD, PhD, Professor at the Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics, Ural State Medical University. E-mail: shershever@mail.ru.

Dmitry L. Benzion – MD, PhD, Head of Radiotherapy Unit, Sverdlovsk Regional Oncology Hospital.

Svetlana A. Lavrova – MD, PhD, Expert in Functional Diagnostics, Sverdlovsk Regional Oncology Hospital.

Yuliya A. Mironova – MD, Expert in Functional Diagnostics, Sverdlovsk Regional Oncology Hospital.

Gleb V. Cherkasov – MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Sverdlovsk Regional Oncology Hospital.