

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2021 Том 13 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2021 Vol. 13 №3

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта 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.

Лечение эпилепсии, ассоциированной с первичными и метастатическими опухолями головного мозга

Лебедева А.В.^{1,2}, Бурд С.Г.^{1,3}, Власов П.Н.⁴, Ермоленко Н.А.^{5,6},
Жидкова И.А.⁴, Зырянов С.К.^{7,8}, Ковалева И.Ю.¹,
Насхлеташвили Д.Р.⁹, Перунова Н.Ю.¹⁰, Рудакова И.Г.¹¹,
Шихкеримов Р.К.^{12,13}, Ямин М.А.^{14,15}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, Москва 115088, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России (ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, Москва 117513, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Делегатская, д. 20/1, Москва 127473, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Студенческая, д. 10, Воронеж 394036, Россия)

⁶ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (ул. Бурденко, д. 1, Воронеж 394024, Россия)

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 8, корп. 2, Москва 117198, Россия)

⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Писцовая, д. 10, Москва 127015, Россия)

⁹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Каширское ш., д. 24, Москва 115478, Россия)

¹⁰ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр "Неврология"» (ул. Амундсена, д. 52, Екатеринбург 620146, Россия)

¹¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской обл. «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ул. Щепкина, д. 61/2, стр. 6, Москва 129110, Россия)

¹² **Федеральное государственное бюджетное учреждение «Поликлиника № 4» Управления делами Президента Российской Федерации (Кутузовский пр-т, д. 20, Москва 121151, Россия)**

¹³ **Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 166» Департамента здравоохранения г. Москвы (Домодедовская ул., д. 9, Москва 115551, Россия)**

¹⁴ **Государственное автономное учреждение Ростовской обл. «Областной консультативно-диагностический центр» (ул. Пушкинская, д. 127, Ростов-на-Дону 344000, Россия)**

¹⁵ **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нахичеванский пер., д. 29, Ростов-на-Дону 344022, Россия)**

Для контактов: Жидкова Ирина Александровна, e-mail: irina.zhidkova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В ведении пациентов с эпилепсией, ассоциированной с первичными и метастатическими опухолями головного мозга (ОГМ), существует ряд нерешенных вопросов. В частности, не выработано единых подходов к лечению больных эпилепсией, связанной с ОГМ, с использованием современных противоэpileптических препаратов (ПЭП). В обзоре обобщены актуальные данные по эпидемиологии, особенностям клинических проявлений эпилепсии на различных стадиях ОГМ, аспектам межлекарственных взаимодействий ПЭП с противоопухолевыми препаратами, влиянию ПЭП на когнитивные функции и качество жизни пациентов с эпилепсией, ассоциированной с ОГМ. Препаратами первой линии терапии приступов у больных с ОГМ признаны левитирацетам и вальпроовая кислота. ПЭП, являющиеся индукторами микросомальных ферментов печени, в лечении эпилептических приступов при ОГМ применять нецелесообразно, поскольку может снижаться эффективность химиотерапевтических препаратов и глюкокортикоидов и увеличиваться количество побочных эффектов. Перампанел, действующий как селективный неконкурентный антагонист AMPA-рецепторов, может быть одним из препаратов выбора для дополнительной терапии эпилептических приступов, ассоциированных с ОГМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Эпилепсия, судорожный синдром, опухоль головного мозга, ОГМ, рак, особенности ведения, перампанел, качество жизни.

Статья поступила: 23.08.2021 г.; **в доработанном виде:** 25.09.2021 г.; **принята к печати:** 30.09.2021 г.

Конфликт интересов

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Лебедева А.В., Бурд С.Г., Власов П.Н., Ермоленко Н.А., Жидкова И.А., Зырянов С.К., Ковалева И.Ю., Насхлеташвили Д.Р., Перунова Н.Ю., Рудакова И.Г., Шихкеримов Р.К., Ямин М.А. Лечение эпилепсии, ассоциированной с первичными и метастатическими опухолями головного мозга. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2021; 13 (3): 286–304. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.099>

Treatment of epilepsy associated with primary and metastatic brain tumors

Lebedeva A.V.^{1,2}, Burd S.G.^{1,3}, Vlasov P.N.⁴, Ermolenko N.A.^{5,6}, Zhidkova I.A.⁴, Zyryanov S.K.^{7,8}, Kovaleva I.Yu.¹, Naskhletashvili D.R.⁹, Perunova N.Yu.¹⁰, Rudakova I.G.¹¹, Shikhkerimov R.K.^{12,13}, Yamin M.A.^{14,15}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117997, Russia)

² Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management (9 Sharikopodshipnikovskaya Str., Moscow 115088, Russia)

³ Federal Center for Brain and Neurotechnology (1 bld. 10 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russia)

⁴ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20/1 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia)

⁵ Burdenko Voronezh State Medical University (10 Studencheskaya Str., Voronezh 394036, Russia)

⁶ Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1 (1 Burdenko Str., Voronezh 394024, Russia)

⁷ Peoples' Friendship University of Russia (8 corp. 2 Miklukho-Maklay Str., Moscow 117198, Russia)

⁸ City Clinical Hospital No. 24 (10 Pistsovaya Str., Moscow 127015, Russia)

⁹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology (24 Kashirskoye Hwy, Moscow 115478, Russia)

¹⁰ Medical Center "Neurology" (52 Amundsen Str., Ekaterinburg 620146, Russia)

¹¹ Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (61/2 bld. 6 Shchepkin Str., Moscow 129110, Russia)

¹² Polyclinic No. 4, Department of Affairs of the President of the Russian Federation (20 Kutuzovskiy Ave, Moscow 121151, Russia)

¹³ City Polyclinic No. 166 (9 Domodedovskaya Str., Moscow 115551, Russia)

¹⁴ Regional Consultative and Diagnostic Center (127 Pushkinskaya Str., Rostov-on-Don 344000, Russia)

¹⁵ Rostov State Medical University (29 Nakhichevskiy Aly, Rostov-on-Don 344022, Russia)

Corresponding authors: Irina A. Zhidkova, e-mail: irina.zhidkova@gmail.com

SUMMARY

There is a number of unsolved issues in management of epilepsy associated with primary and metastatic brain tumors (BTs). In particular, no consensus approaches to treatment of patients with epilepsy associated with BTs have been proposed regarding use of current anti-epileptic drugs (AEDs). The review presents the relevant data on epidemiology, features of clinically manifested epilepsy at varying stages of BTs, aspects of drug-drug interaction between AEDs and anti-tumor agents, AED-related effects on cognitive functions as well as quality of life in patients with epilepsy associated with BTs. Levetiracetam and valproic acid comprise the first-line drugs for treating seizures in patients with BTs. It is unreasonable to use AEDs acting as hepatic microsomal enzyme inducers for therapy of epileptic seizures in BTs, because it may decrease efficacy of chemotherapy agents and glucocorticoids along with elevated rate of side effects. Perampanel acting as a selective noncompetitive AMPA receptor antagonist, may be one of the drugs of choice for the adjunctive therapy of epileptic seizures associated with BTs.

KEYWORDS

Epilepsy, convulsive syndrome, cerebral tumor, BT, cancer, management features, perampanel, quality of life.

Received: 23.08.2021; **in the revised form:** 25.09.2021; **accepted:** 30.09.2021

Conflict of interests

The publication was prepared with the financial support of Eisai Co., Ltd. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Lebedeva A.V., Burd S.G., Vlasov P.N., Ermolenko N.A., Zhidkova I.A., Zyryanov S.K., Kovaleva I.Yu., Naskhletashvili D.R., Perunova N.Yu., Rudakova I.G., Shikhkerimov R.K., Yamin M.A. Treatment of epilepsy associated with primary and metastatic brain tumors. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2021; 13 (3): 286–304 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.099>

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Опухоли головного мозга (ОГМ) нередко сопровождаются эпилептическими приступами. Их характеристики и частота возникновения изучены недостаточно. Не выработано и единых подходов к алгоритму ведения таких пациентов в сферах неврологии, эпилептологии, клинической фармакологии и нейроонкологии. В частности, не сформированы предложения по ведению пациентов с эпилепсией, ассоциированной с первичным и метастатическим опухолевым поражением

головного мозга, с использованием современных противосудорожных препаратов (ПЭП).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭПИЛЕПСИИ, СВЯЗАННОЙ С ОГМ / EPIDEMIOLOGY OF BRAIN TUMOR- RELATED EPILEPSY

Термин «ОГМ» обычно используется для обозначения опухолей, возникающих не только в веществе головного мозга, но и в его оболочках. Среди них выделяют первичные, формирующиеся во внутричерепных

тканях, и вторичные, метастазирующие во внутримозговые ткани от других первичных раковых образований (например, рака молочной железы, рака легкого и т.п. [1].

К наиболее распространенным первичным опухолям относят менингиому (36,8% от всех первичных новообразований, доля пациентов с приступами 20–50%) и глиому (26,5% от всех первичных опухолей, доля пациентов с судорогами 60–75% при низкой степени злокачественности, 25–60% – при высокой) [2, 3]. Первичные ОГМ в 2012 г. стали причиной 45 тыс. смертей в Европе и 189 тыс. смертей во всем мире [4]. Отдельно следует выделить так называемые дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли (ДНЭО). Они представляют собой доброкачественные (I ст. злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)), медленно растущие глионевральные новообразования, локализующиеся в поверхностном или глубоком сером веществе, которые часто ассоциированы с кортикальной дисплазией (до 80% случаев) [5]. Для ДНЭО характерно наличие резистентных фокальных приступов, причем в 90% случаев первый приступ приходится на возраст до 20 лет.

Вторичные опухоли головного мозга возникают примерно у 1/4 больных раком. Так, в США регистрируется до 200 тыс. случаев вторичных ОГМ в год [6]. Доля пациентов с метастазами в головной мозг выше всего при меланоме (до 90% случаев, при этом имеет место высокая частота кровоизлияний в опухоль). При раке молочной железы доля больных с метастазами в головной мозг составляет 30%, при раке легкого – 17–65%, при колоректальном раке – около 10% [7].

В обзоре 6083 научных статей, опубликованных с января 1980 г. по декабрь 2017 г., продемонстрировано, что эпилептические приступы появляются у 25–60% пациентов с ОГМ [8]. При этом в качестве первого симптома опухоли эпилептические приступы отмечаются в 15–30% случаев [9, 10]. Факторами риска развития эпилепсии у больных с ОГМ являются тип и гистологическая структура новообразований, их локализация, размер и общее количество [9, 10–12].

Медленнорастущие опухоли с низкой степенью злокачественности могут обладать внутренними эпилептогенными свойствами и считаются более эпилептогенными по сравнению с быстрорастущими опухолями с высокой степенью злокачественности. У быстрорастущих ОГМ недостаточно времени для клеточной реорганизации, васкуляризации и развития механизмов, необходимых для эпилептогенеза. Также при этом типе новообразования продолжительность жизни и периода для развития эпилепсии меньше [9, 10, 13, 14].

Опухоли, расположенные в сером веществе головного мозга, вызывают более высокую частоту приступов. Наиболее эпилептогенными считаются новообразования лобной, височной, теменной долей и островка. Опухоли средней лобной извилины и задней части левой нижней лобной извилины связаны с увеличением риска простых парциальных приступов (или фокальных приступов без нарушения сознания). Опухоли пра-

вой височно-островковой области ассоциированы с возникновением фокальных приступов с нарушением сознания. Опухоли левой премоторной области связаны с приступами с билатеральным распространением в тонико-клонические [10, 15, 16].

У пациентов с множественными ОГМ (например, при туберозном склерозе) отмечается более тяжелое течение эпилепсии с резистентными приступами. Медленнорастущие новообразования связаны с более высокой частотой приступов, чем большие, быстрорастущие [11, 17].

Пациенты с ОГМ, страдающие эпилепсией, подвержены более высокому риску осложнений, связанных с эпилепсией, и имеют более низкое качество жизни, чем больные с опухолью без эпилептических приступов. Смертность, связанная с эпилептическим статусом, почти в 3 раза выше у пациентов с опухолью головного мозга по сравнению с больными эпилепсией без ОГМ. Течение опухолевого процесса может усугубиться при получении черепно-мозговой травмы, связанной с эпилептическим приступом. Необходимо принимать все меры предосторожности от черепно-мозговых травм, требующих экстренного нейрохирургического вмешательства, особенно у пациентов с тоническими приступами и падениями или при новообразованиях задней черепной ямки [14, 18, 19].

Прогноз эпилепсии, ассоциированной с ОГМ, вариабельный и зависит от многих факторов: локализации и гистологической структуры опухоли, размеров и возможностей хирургического лечения и др. Так, после резекции новообразования примерно у 60–90% пациентов наступает ремиссия по эпилептическим приступам. Полное удаление опухоли, более раннее хирургическое лечение и отсутствие генерализованных приступов являются общими предикторами благоприятного исхода эпилепсии [2, 3]. С другой стороны, первый эпилептический приступ при ОГМ способствует более раннему выявлению проблемы и существенно повышает вероятность благоприятного исхода заболевания.

Таким образом, эпилептические приступы часто встречаются у пациентов с ОГМ как симптом основного заболевания. Опухоли влияют на окружающие неопухолевые ткани, что увеличивает риск эпилептогенеза. Размер, локализация и гистологическая структура новообразования, а также перитуморальные изменения в межклеточной коммуникации играют ключевую роль в патогенезе эпилепсии. Лечение эпилепсии у пациентов с ОГМ требует междисциплинарного подхода.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИЛЕПСИИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ОГМ / FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF EPILEPSY AT VARIOUS BRAIN TUMOR STAGES

Одно из первых исследований по данной проблеме в России было проведено под руководством В.А. Карлова в 1988 г. Авторами была показана обратная зависимость снижения частоты приступов по мере роста опу-

холи в проекции центральной извилины при нарастании общемозговой симптоматики [20]. На доклинической стадии развития ОГМ при медленно растущих новообразованиях (астроцитомы, менингиомы) приступы могут появиться задолго до манифестации опухоли. Так, при диаметре опухоли 1–2 см частота появления припадков составляет 50%. Приступы, как правило, являются фокальными или вторично-генерализованными [21].

На стадии клинической манифестации (размер новообразования 3–4 см) общемозговые симптомы и приступы (фокальные, вторично-генерализованные) возникают синхронно. Частота появления приступов на данной стадии составляет 33,3%. Возникновение приступов на стадии клинической манифестации характерно для быстрорастущих опухолей (например, глиобластома) [21].

На стадии декомпенсации опухолевого роста имеет место выраженная внутричерепная гипертензия, дислокация ствола мозга. Припадки развиваются в 16,7% наблюдений. Обычно на данной стадии имеют место единичные судорожные приступы, приводящие к тяжелым нарушениям и необходимости реанимационных мероприятий [21].

После удаления опухоли головного мозга эпилептические приступы возобновляются у 35% пациентов: в раннем послеоперационном периоде – у 10,4% из них, на фоне ремиссии опухоли – у 39,6%, а при ее рецидиве – у 25% [21].

Особенностью эпилептических приступов при ОГМ является выпадение функций соответственно локали-

зации опухоли, встречающееся в 2 раза чаще, чем при других этиологических формах эпилепсии. К ним относятся паралич Тодда, моторная, сенсорная, амнестическая афазия, агнозия, аномия.

Динамику контроля над приступами можно проследить на примере глиомы. В наблюдательном исследовании с участием 1509 взрослых пациентов с глиомой низкой степени злокачественности было продемонстрировано снижение контроля над приступами по мере прогрессирования опухоли [22]. Также очень важно, что, по данным K. Lote et al., у больных с судорожными приступами наблюдается более высокая выживаемость, чем у пациентов без них [23], что связано с более ранней диагностикой опухоли (рис. 1).

Можно отметить, что эпилептические приступы – важный, нередко ранний симптом опухолей головного мозга. Приступы при ОГМ имеют преимущественно фокальный или вторично-генерализованный характер. Их клинические характеристики соответствуют локализации новообразования и стадии его развития.

ПРЕДИКТОРЫ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ЭПИЛЕПСИИ, ВЫЗВАННОЙ ОГМ / PREDICTORS OF RESPONSE TO THERAPY FOR EPILEPSY CAUSED BY BRAIN TUMOR

Известно, что у пациентов со структурной патологией головного мозга риск рецидива после одного приступа значительно выше, чем у других больных, и может быть значительно снижен назначением ПЭП.

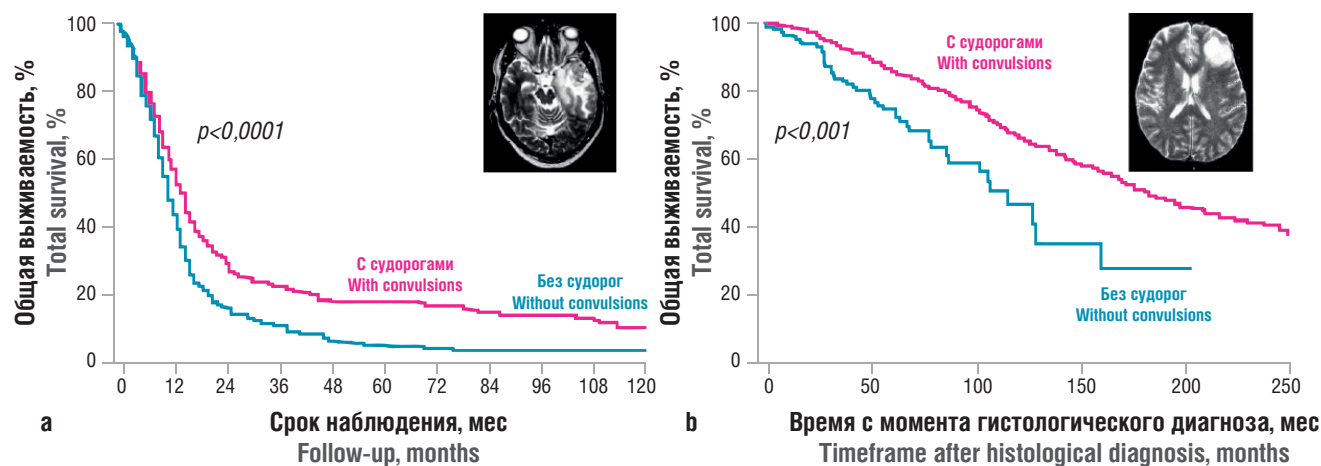


Рисунок 1. Взаимосвязь эпилепсии с ростом глиомы. У больных с судорожными приступами выживаемость выше, чем у пациентов без приступов:

а – пациенты с глиомами высокой степени злокачественности (рисунок адаптирован по разрешению K. Lote et al. [23]); б – пациенты с диффузными глиомами низкой степени злокачественности: у больных эпилепсией средняя выживаемость составляет $92,3 \pm 69,1$ мес по сравнению с $51,1 \pm 38,0$ мес у пациентов без эпилепсии (рисунок адаптирован по разрешению J. Pallud et al. [22])

Figure 1. A relationship between epilepsy and glioma growth. Patients with convulsive seizures had higher survival than patients without them:

а – patients with high-grade glioma (adapted with permission from K. Lote et al. [23]); б – patients with diffuse low-grade glioma: patients with epilepsy show survival rate 92.3 ± 69.1 months vs. 51.1 ± 38.0 months in patients without it (adapted with permission from J. Pallud et al. [22])

С другой стороны, профилактическое назначение ПЭП не рекомендовано у пациентов с ОГМ без приступов в анамнезе. В частности, у больных с недавно диагностированными опухолями головного мозга ПЭП неэффективны [24]. У пациентов с ОГМ, не имеющих приступов, но принимающих ПЭП, целесообразно уменьшение и прекращение приема противоэpileптических препаратов после первой послеоперационной недели, особенно у тех, которые являются стабильными с медицинской точки зрения и испытывают побочные эффекты, связанные с приемом ПЭП. Данные рекомендации остаются в силе и дополнительно были подтверждены метаанализами [25].

Важными отличительными особенностями эпилепсии у пациентов с ОГМ являются высокая частота рецидивов после первого приступа, повышенная чувствительность к побочным эффектам ПЭП, изменения клинического ответа в связи с прогрессированием заболевания и возможность неблагоприятных взаимодействий между ПЭП и противоопухолевыми препаратами [26]. Так, использование ПЭП связано с шестикратным увеличением распространенности когнитивных побочных реакций по сравнению с побочными эффектами от лучевой терапии. При назначении таких ПЭП, как фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин и фенобарбитал, существует риск появления ПЭП-индуцированной сыпи, включая синдром Стивенса–Джонсона [27–29].

Роль опухоли в эпилептогенезе может быть рассмотрена на примере глиомы. Известно, что глутамат является мощным возбуждающим нейромедиатором и его уровень обычно строго контролируется эндогенными механизмами. Считается, что повышенный уровень внеклеточного глутамата способствует возникновению судорожных приступов. Однако при глиоме нарушается гомеостаз глутамата в околоопухолевой зоне [30]. У бодрствующих пациентов после резекции глиомы уровни глутамата на краю опухоли оказались выше, чем в околоопухолевой области [31]. Белки – транспортеры EAAT1,2 проводят глутамат из внеклеточного пространства в астроциты [32]. Более низкие уровни транспортеров глутамата EAAT2 связаны с повышенными уровнями глутамата в образцах опухолей от пациентов с глиомой и судорожными приступами, ассоциированными с опухолью, в сравнении с больными без приступов [33]. Также высокие уровни глутамата в околоопухолевых тканях в образцах глиомы человека коррелируют с рецидивом послеоперационных судорожных приступов [34]. Наконец, показано, что при диагностированной глиоме судорожные приступы на момент постановки диагноза более вероятны у пациентов с самым высоким уровнем экспрессии цистин-глутаматного транспортера xCT. Обменник xCT секретирует глутамат из глиальных клеток, являющихся основным источником глутамата при глиоме. Экспрессия xCT является независимым биомаркером эпилептических припадков при постановке диагноза: риск судорожных приступов почти в 5 раз выше у пациентов с высокой экс-

прессией xCT по сравнению с низкой (отношение шансов 4,9) [35].

В эпилептогенезе при глиоме участвует и нарушение гомеостаза хлоридов. Высвобождаемая из интернейронов гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) вокруг глиом может вместо торможения вызывать возбуждение через рецепторы ГАМК_A. Это происходит по причине изменения уровня хлорид-ионов в нейронах. В околоопухолевой ткани после хирургически удаленных глиом применение ГАМК вызвало деполяризацию (возбуждение) 65% пирамидных клеток; экспрессия K-Cl-котранспортера 2-го типа (KCC2) была снижена на 42% (KCC2 обычно удаляет Cl⁻ из нейронов); экспрессия Na-K-2Cl-котранспортера 1-го типа (NKCC1) увеличилась на 144% (NKCC1 проводит Cl⁻ в нейроны). Повышенный уровень Cl⁻ (проведенного NKCC1) в клетках глиомы также способствует пролиферации и миграции опухолевых клеток [32, 36].

По мнению C.J. Vecht et al., первой линией терапии эпилепсии, связанной с ОГМ, является монотерапия леветирацетамом или вальпроатами. Второй линией признана их комбинация, а третьей – замена одного из препаратов в комбинации [37].

Механизм действия перампанела, как известно, связан с селективной неконкурентной блокадой мест связывания глутамата на AMPA-рецепторах постсинаптической мембраны возбуждательного нейрона и, как следствие, блокадой основного пути генерации и распространения возбуждения в центральной нервной системе (ЦНС). В недавнем исследовании перампанела с участием 12 пациентов с эпилепсией и глиомой (2 – с глиомой II ст. тяжести, 8 – III ст., 2 – IV ст.) было продемонстрировано уменьшение частоты приступов у 10 больных; у 6 пациентов был достигнут полный контроль над приступами, при этом у 8 отмечено подавление опухоли и/или уменьшение перитуморального отека (рис. 2) [38]. При анализе данных была подтверждена выраженная корреляция между степенью подавления роста опухоли и/или уменьшением перитуморального отека мозга и концентрацией перампанела в плазме (рис. 3).

Таким образом, эпилепсия характерна как минимум для 60% всех случаев глиом. Оба заболевания требуют независимых направлений лечения, которые увеличивают риск побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий. Изучение механизмов роста глиомы и эпилептогенеза дало возможность разработать вмешательства, нацеленные на каждый из процессов. Понимание общих механизмов, лежащих в основе двух коморбидных заболеваний – опухоли и эпилепсии, позволяет использовать единые и более целенаправленные вмешательства с учетом всех аспектов заболевания с меньшим риском побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий. Применение перампанела (Файкомпа®) выглядит перспективно в качестве дополнительной терапии у пациентов с глиомами – прежде всего как патогенетически обоснованное средство лечения эпилепсии, ассоциированной с нейроонкологическим процессом.

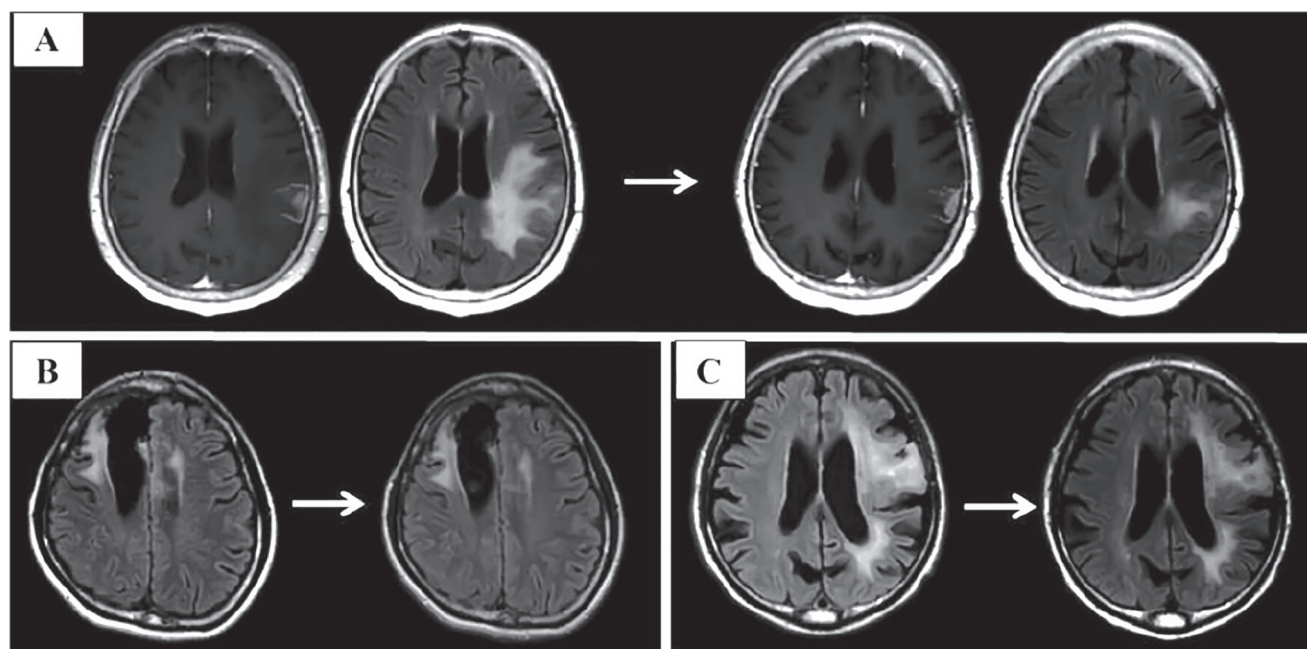


Рисунок 2. Подавление опухоли и/или уменьшение перитуморального отека у пациентов с глиомой и судорожными приступами на фоне терапии перампанелом (а–с) [38]

Figure 2. Tumor suppression and/or reduction of peritumoral edema in patients with glioma and seizures during perampanel therapy (a–c) [38]

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЭПИЛЕПСИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОГМ / MANAGEMENT OF A PATIENT WITH BRAIN TUMOR-RELATED EPILEPSY

Базовые подходы к ведению пациента с эпилепсией и сопутствующим онкологическим заболеванием / Basic approaches to the management of a patient with epilepsy and concomitant cancer

У больных эпилепсией, ассоциированной с нейроонкологическим заболеванием, или при подозрении на таковое с целью диагностики опухолей головного мозга могут быть выполнены компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением и без него, КТ-ангиография и/или магнитно-резонансная (МР) ангиография, МР-трактография, функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ) с определением двигательных зон и/или речевых корковых центров, КТ-перфузия и/или МР-перфузия. Показания для метода диагностики определяет нейрохирург. Также важным дополнительным методом обследования является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ головного мозга с аминокислотами (метионин, тирозин, холин и др.). В случаях, когда МРТ не может быть выполнена (например, при наличии кардиостимуляторов или ферромагнитных имплантов), рекомендовано проведение КТ с контрастным усилением или без него. С целью оценки электрофизиологического состояния головного мозга проводится электроэнцефалография (ЭЭГ).

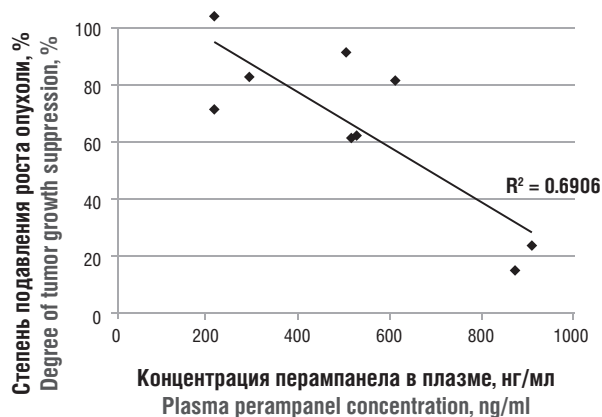


Рисунок 3. Корреляция между степенью подавления роста опухоли и/или уменьшением перитуморального отека мозга и концентрацией перампанела в плазме [38]

Figure 3. A correlation between degree of tumor growth suppression and/or reduction of peritumoral edema and plasma perampanel concentration [38]

Пациентам с опухолями ЦНС показана морфологическая и иммуногистохимическая верификация опухоли для подтверждения морфологического диагноза. В условиях патоморфологического отделения онкологического учреждения (при выполнении биопсии в условиях онкодиспансера или онкологического отделения многопрофильной больницы) с целью уточнения морфологического диагноза должен быть осуществлен пересмотр гистологических препаратов.

Для определения тактики лечения и дальнейшей маршрутизации пациента показана консультация врача-онколога центра амбулаторной онкологической помощи, первичного онкологического кабинета или первичного онкологического отделения, а также консультация врача-нейрохирурга в специализированном хорошо оснащенном нейрохирургическом центре или отделении с опытом лечения нейроонкологических пациентов с целью определения тактики лечения и оценки возможности проведения хирургического вмешательства.

Базовые принципы стартовой противоэpileптической терапии пациентов с эpileптическими приступами, имеющих онкологическое заболевание, сформулированы следующим образом:

- ПЭП назначаются после первого приступа у пациента с опухолью [24];
- данных о необходимости профилактического назначения при наличии эpileптиформных изменений на ЭЭГ и без таковых нет [39];
- краткосрочные и долгосрочные исследования не показали эффективность профилактического назначения ПЭП [40, 41];
- профилактическое назначение не рекомендовано и, если оно назначено ранее, требует медленной постепенной отмены [39].

Выбор ПЭП не зависит от локализации опухоли [42, 43], а также от ее типа и тяжести основного заболевания [39, 44, 45]. Нет данных о приоритете альтернативной монотерапии или ранней политерапии [46, 47].

Следует отметить, что данные по эффективности и безопасности ПЭП у пациентов с эpileпсией при ОГМ ограничены. Перампанел изучался в трех клинических исследованиях [48] (табл. 1). Все они подтвердили высокую эффективность препарата: доля пациентов с положительным эффектом составила 75–100%, при этом отсутствие приступов отмечено в 41,7–50% случаев.

В целом ведение больных с опухолями включает в себя диагностику и лечение всей сопутствующей церебральной патологии, вторичную профилактику приступов, максимально возможную минимизацию влияния как ПЭП, так и самой эpileпсии на терапию основного заболевания. Для максимально быстрого и эффективного назначения терапии как самого онкозаболевания, так и ассоциированной с ним эpileпсии требуется междисциплинарный подход.

Обоснование необходимости применения ПЭП и требования к ним / Justification of the need to apply antiepileptic drugs and requirements to them

При диагностике опухоли головного мозга невролог должен решить следующие вопросы: нужно ли назначать ПЭП при диагностированной ОГМ без приступов? Нужно ли назначать ПЭП после первого приступа – если да, то какие и в каких дозах?

При этом невролог должен принимать во внимание типичные побочные эффекты, вызванные приемом ПЭП, включая когнитивные нарушения, миелосупрес-

сию, дисфункцию печени и дерматологические реакции (от незначительных высыпаний до опасного для жизни синдрома Стивенса–Джонсона). Способность противоэpileптических препаратов (фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, эсикарбазепин, фенобарбитал, примидон) стимулировать ферментную систему цитохрома P450 приводит к заметно ускоренному метаболизму широкого спектра химиотерапевтических агентов и глюкокортикостероидов. С другой стороны, глюкокортикостероиды и многие химиотерапевтические средства изменяют метаболизм ПЭП и таким образом влияют на их концентрацию в крови. Потенциальный иммуносупрессивный эффект ПЭП представляет собой дополнительный риск для этой популяции пациентов с уже ослабленным иммунитетом.

Использование ПЭП у больных с ОГМ следует начинать после первого приступа. ПЭП, не вызывающие индукцию ферментов печени, предпочтительны для пациентов, которым необходима (или будет необходима) химиотерапия [49].

Используемые в современной нейроонкологии ПЭП имеют приоритеты выбора в том случае, если они обладают способностью оказывать влияние на патофизиологические механизмы приступов, связанных с опухолью. В качестве примера: в 2002 г. R.A. Blaheta et al. изучили механизм противоопухолевого действия вальпроевой кислоты. Было показано, что вальпроевая кислота обладает широким спектром эффектов, ограничивающих прогрессирование опухоли: моделирует биологию различных образований опухолевых клеток, индуцирует дифференцировку, ингибирует пролиферацию, увеличивает апоптоз и иммуногенность, снижает метастатический и ангиогенетический потенциал [50]. Это послужило основанием для приоритетного выбора препаратов вальпроевой кислоты при терапии опухолевой эpileпсии.

Симптоматическое лечение эpileпсии у пациентов с ОГМ по сути не отличается от лечения фокальной структурной эpileпсии иной этиологии. Тем не менее на эффективность терапии и прогноз влияет совокупность следующих факторов [26, 51]:

- риск рецидива после первого эpileптического приступа;
- устойчивость к лекарствам;
- развитие нежелательных явлений;
- прогрессирование заболевания и изменение клинического ответа (продолженный рост опухоли);
- взаимодействие между ПЭП и противоопухолевыми препаратами;
- возможное влияние ПЭП на прогрессирование опухоли;
- относительная эффективность при определенном типе судорожных приступов;
- удобство использования (дозировка) ПЭП.

Полный контроль над приступами достигается редко даже при соблюдении всех правил. Так, в исследовании G. Huberfeld et al. (2016 г.) избавились от приступов 12,6% из 158 пациентов с первичными ОГМ [51]. Отсутствуют доказательства эффективности и безо-

Таблица 1. Применение перампанела при приступах, ассоциированных с опухолями головного мозга

Table 1. Use of perampanel during seizures associated with brain tumors

Параметр / Parameter	M. Maschio et al.	A. Shershever et al.	C. Vecht et al. [48]
Страна / Country	Италия / Italy	Россия / Russia	Франция / France
Число пациентов, n / Number of patients, n	12	17	12
Возраст, лет / Age, years	52, 3 (средний / mean)	27–60	41 (средний / mean)
Сопутствующие ПЭП / Administered AEDs	Первое добавление у 5 пациентов (41,7%) / First administration in 5 patients (41.7%)	Монотерапия первой линии у 6 пациентов (35%) / First-line drugs in 6 patients (35%)	≥3 до ПЭП у 58,3% / ≥3 before AEDs in 58,3%
Тип приступов / Type of seizures	Фокальные (вторично-генерализованные у 50%) / Focal (secondary generalized in 50%)	Комплексные парциальные у 70,5%, вторично-генерализованные у 29,4% / Complex partial in 70.5%, secondary generalized in 29.4%	Простые парциальные у 58,3%, комплексные парциальные у 33,3% / Simple partial in 58.3%, complex partial in 33.3%
Средний период наблюдения, мес / Average follow-up period, months	9,5	6–18 (постоперационный период / post-operative period)	6
Средняя доза перампанела, мг / Average perampanel dosage, mg	7	Нет данных / No data	8
Количество пациентов с положительным эффектом, % / Number of patients with positive effect, %	75	100	75 (25+50)
Количество случаев с отсутствием приступов, % / Number of cases without seizures, %	41,7	47 (ремиссия / remission)	50
Общее количество НЯ, % / Total number of AE, %	25	0	50
Наиболее частые НЯ / Most common AE	1 случай тревожного возбуждения, потребовавший снижения дозы препарата / 1 case of agitation required to lower drug dosage	–	Головокружение/вертиго у 4 пациентов, сонливость у 2 пациентов // Dizziness/vertigo in 4 patients, drowsiness in 2 patients
Прочее / Others	–	Качество жизни улучшилось у 16 (94%) пациентов / Quality of life improved in 16 (94%) patients	Улучшение КТКС у 6 из 8 (75%) пациентов, у которых приступы исчезли / CTCS improved in 6 out of 8 (75%) patients with disappeared seizures

Примечание. ПЭП – противоэpileптические препараты; НЯ – нежелательные явления; КТКС – компьютерный тест на когнитивную скорость.

Note. AEDs – antiepileptic drugs; AE – adverse events; CTCS – computerized test on cognitive speed.

пасности ПЭП в крупных контролируемых исследованиях у больных с парциальными приступами, связанными с ОГМ [26].

Таким образом, выбор ПЭП при комбинированном лечении глиом должен не только обеспечивать эффективность, но и соответствовать следующим требованиям: минимальные взаимодействия с ферментами печени и другими препаратами, возможность быстрого титрования дозы, минимальные побочные эффекты, особенно на когнитивные функции, а также удобство применения (кратность приема 1–2 раза в сутки).

Взаимодействие ПЭП и противоопухолевых препаратов / Interaction of antiepileptic and antitumor drugs

Самыми часто применяемыми противоопухолевыми лекарственными препаратами в лечении первичных ОГМ являются темозоломид, ломустин и бевацизумаб. Они фармакокинетически непосредственно не взаимодействуют с ПЭП. Однако следует учитывать, что гематологическая токсичность химиопрепаратов, в т.ч. и ломустина, может усиливаться прямым токсическим действием вальпроевой кислоты на костный мозг.

При совместном применении в нейроонкологии наибольший риск взаимодействия препаратов существует при использовании карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала, обладающих выраженными ферментиндуцирующими свойствами. Их применение может привести к снижению эффективности различных противоопухолевых химиопрепаратов, включая циклофосфамид, производные камптотецина, таксаны и ингибиторы топоизомераз. Несколько ингибиторов тирозинкиназ, в т.ч. кризотиниб, дазатиниб, иматиниб и лапатиниб, демонстрируют значительно более быстрый метаболизм при одновременном использовании с ферментиндуцирующими ПЭП.

Некоторые ингибиторы тирозинкиназ являются ингибиторами CYP3A4 с присущим им дополнительным риском токсичности в сочетании с препаратами – субстратами CYP3A4, в частности иматиниб и кризотиниб [52].

Наблюдения за большой изменчивостью в метаболизме лекарств подчеркивают необходимость терапевтического лекарственного мониторинга путем измерения концентрации препаратов в плазме, включая противосудорожные, химиотерапевтические и таргетные препараты, с целью назначения правильного режима приема.

У 14% больных на фоне лучевой терапии отмечается возобновление (или учащение) приступов за счет отека головного мозга. При этом целесообразно назначение (либо повышение дозы) глюкокортикоидов и лишь затем коррекция ПЭП. При значительном увеличении веса (на фоне дексаметазона), алопеции, грубой астении желателен снижением базовой терапии (если это вальпроаты) и добавление (либо замена) современных ПЭП (перампанел, леветирацетам, ламотриджин, топирамат).

Индукторы печеночных ферментов (барбитураты, карбамазепин) при одновременном приеме с химиопрепаратами снижают эффективность друг друга (в 19% случаев отмечается учащение/возобновление приступов), что требует увеличения дозы ПЭП [52]. Ингибиторы печеночных ферментов (вальпроаты) усиливают гепатотоксическое влияние химиотерапии. Таким образом, при глиомах III–IV ст. злокачественности целесообразно изначально назначать ПЭП нового поколения (леветирацетам, ламотриджин, топирамат).

В целом монотерапия леветирацетамом — это первая линия ПЭП у пациентов с ОГМ. При недостаточной активности могут быть добавлены лакосамид или вальпроевая кислота. Комбинирование двух препаратов в случае недостаточного контроля за эпилептическими приступами при монотерапии показывает эффективность у 60% больных. Если же эта комбинация неэффективна или слишком токсична, ламотриджин, перампанел, зонисамид или клобазам являются хорошей альтернативой. Токсичность — это потенциальный побочный эффект всех ПЭП. Частыми нежелательными реакциями являются когнитивная дисфункция, гематологическая токсичность вследствие влияния на костный мозг. Наиболее распространены кожные реакции гиперчувствительности [53, 54].

Эффективность применения ПЭП при структурной фокальной эпилепсии опухолевой природы / The efficacy of using antiepileptic drugs in structural focal epilepsy of tumor nature

Завершенных рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований ПЭП для контроля приступов у пациентов с ОГМ не существует. Однако для некоторых ПЭП, таких как леветирацетам, лакосамид, окскарбазепин, вальпроевая кислота, перампанел, имеются данные наблюдательных и открытых исследований [45]. Также продолжаются рандомизированные контролируемые исследования перампанела в сравнении с леветирацетамом при глиоме II–III ст. (программа PEGASUS) и леветирацетама в сравнении с монотерапией вальпроатом при глиоме после первого судорожного приступа (исследование STING).

Программа PEGASUS включает в себя два исследования перампанела у пациентов после операции по поводу глиомы: PEGASUS-1 — рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование эффективности перампанела в сравнении с леветирацетамом для контроля приступов, возникших в предоперационном периоде, PEGASUS-2 — двойное слепое исследование эффективности перампанела в сравнении с плацебо для профилактики приступов [55, 56].

Критериями включения в исследовательскую программу PEGASUS (предоперационная фаза) являются радиологическая диагностика глиомы II–III ст. по классификации ВОЗ, возраст 18–65 лет, плановая хирургическая резекция, возможность выполнить MPT в разрешении 3 Тл в качестве клинического стандарта лечения и обследования, подписанное информированное согласие. Дизайн исследований включает измерение уровня глутамата — возможного биомаркера для идентификации пациентов, которые реагируют на ПЭП, влияющие на передачу сигналов глутамата, а также выполнение MPT в сверхвысоком разрешении 7 Тл, магнитно-резонансной спектроскопии, после чего проведение оперативного вмешательства. После операции пациенты согласно критериям включения послеоперационной фазы делятся на группы с наличием и отсутствием предоперационных приступов, внутри которых выполняется рандомизация по группам сравнения (перампанел в сравнении с леветирацетамом в исследовании PEGASUS-1 либо перампанел в сравнении с плацебо в исследовании PEGASUS-2). Когда станут доступны результаты данного исследования, эффективность и безопасность применения перампанела при судорожных приступах у пациентов с глиомами будут подтверждены на высоком методическом уровне с позиции доказательной медицины. Следует отметить, что использование перампанела в монотерапии является предметом научного исследования и не лицензировано в Российской Федерации [57].

В 2020 г. появились результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования PERADET — одного из самых масштабных исследова-

ний перампанела при эпилепсии, связанной с ОГМ. В нем оценивалась эффективность перампанела в дополнительной терапии у пациентов с рефрактерными эпилептическими приступами опухолевой природы с фокальным началом [58]. В рамках PERADET была подтверждена хорошая эффективность и переносимость перампанела, что демонстрировалось до этого в небольших исследованиях. Всего было рекрутировано 36 больных, из них 21 был включен в анализ популяции *per protocol* (завершившие исследование по протоколу) через 12 мес терапии. В этой популяции доля респондеров (пациентов со снижением частоты приступов на 50% и более) составила 90,4%, при этом 33,3% больных не испытывали приступов. В общей выборке *intention-to-treat* (пациенты, получавшие терапию) к концу 12-го месяца доля респондеров составила 66,6%, при этом у 25% не было приступов. Перампанел хорошо переносился: 30,6% больных столкнулись с нежелательными явлениями, однако ни одно из них не было тяжелым; 3 пациентам потребовалось временно прервать лечение [58].

В некоторых ретроспективных исследованиях сообщалось об улучшении выживаемости и/или противоопухолевых эффектах при использовании вальпроата и леветирацетама наряду с лучевой и/или химиотерапией у пациентов с ОГМ [59, 60]. Однако объединенный анализ четырех проспективных клинических испытаний впервые диагностированной глиобластомы (n=1869) не обнаружил значительного влияния на общую выживаемость ни одного из ПЭП. Результаты этого анализа не оправдывают использование вальпроевой кислоты или леветирацетама по причинам, отличным от контроля судорожных приступов у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой вне клинических испытаний [61]. Таким образом, на сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что ПЭП могут влиять на прогрессирование заболевания или улучшать общую выживаемость у больных с ОГМ. Вместе с тем ПЭП эффективны в отношении контроля эпилептических приступов у таких пациентов.

Безопасность и управление нежелательными явлениями / Safety and management of adverse events

Риски развития побочных эффектов при приеме ПЭП могут усугубить предыдущие нарушения, нанесенные хирургическим вмешательством, или лучевой терапией, или самим заболеванием, поэтому решающее значение имеет правильный выбор и доза противоэпилептических препаратов.

Важным аспектом безопасности лекарственной терапии является взаимодействие ПЭП с широко применяемыми у онкологических больных глюкокортикоидами. Глюкокортикоиды часто применяются в нейроонкологии для лечения отека мозга, вызванного опухолью. Они могут влиять на активность ряда коферментов CYP (включая 3A4, 3A5 и, в меньшей степени, 2C8,

2C9 и C19) путем активации ядерного рецептора. Глюкокортикоиды контролируют транскрипцию широкого спектра генов, включая 3A5 и 2C9. Кортикостероиды в основном являются индукторами фермента 3A4. Таким образом, они влияют на фармакокинетику сопутствующих лекарств, хотя клинических исследований взаимодействия между стероидами и ПЭП относительно мало. Клинически значимая доза дексаметазона 16 мг/день увеличивает активность CYP3A4 на 25%, но существует значительная индивидуальная вариабельность – от отсутствия повышения до повышения на 49–70% у 1/3 пациентов. Этим объясняются наблюдения более быстрого клиренса и субтерапевтических уровней фенитоина при одновременном применении дексаметазона. Для поддержания терапевтического уровня в плазме необходимо увеличение дозировки фенитоина в 1,5–2 раза. После корректировки дозы фенитоина с одновременным приемом стероидов следует постепенно ее снижать, т.к. концентрация фенитоина может быстро подняться до токсичных уровней. Однако повышенные уровни фенитоина иногда возникают в комбинации с дексаметазоном, что объясняется конкуренцией за связывание ферментов. Рекомендуется использование стероидов у пациентов с ОГМ с клиническими симптомами, связанными с масс-эффектом и перитуморальным отеком. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и Общество нейроонкологов (Society for Neuro-Oncology, SNO) одобрили рекомендации Конгресса нейрохирургов по использованию стероидов при метастатических опухолях головного мозга. Между тем ПЭП первого поколения значимо влияют на период полувыведения кортикостероидов, что может снижать безопасность терапии [62].

Более 50% пациентов с глиомами нуждаются в политерапии ПЭП в связи с неэффективностью монотерапии ПЭП при химиотерапии, что значительно увеличивает риск межлекарственных взаимодействий. Следует избегать применения карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала. Предпочтительно использовать ПЭП, которые имеют минимальный риск лекарственных взаимодействий: леветирацетам, ламотриджин, лакозамид и зонисамид. Хотя многие ингибиторы тирозинкиназы являются ингибиторами 3A4, неизвестно, насколько сильно они влияют на сопутствующую терапию. Рутинное лечение глиом низкой и высокой степени злокачественности или метастазов в головной мозг с помощью схем с несколькими лекарствами, включающими ПЭП, химиотерапевтические препараты, ингибиторы тирозинкиназы и глюкокортикоиды, в сочетании с индивидуальной вариабельностью метаболизма лекарств требует персонализированного подхода и, при возможности, мониторингирования концентрации ПЭП в плазме. В связи с этим рекомендован терапевтический мониторинг химиотерапевтических препаратов и ингибиторов тирозинкиназы [62].

При использовании карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала велики риски лекарственного взаимодействия, снижающего эффективность лечения рака и вы-

зывающего дисфункцию органов или нейротоксичность. Поэтому так важно применение эффективных и хорошо переносимых ПЭП, которые не мешают лечению рака. Наиболее неблагоприятные эффекты (в первую очередь, нейротоксичность и кожные реакции) карбамазепина, фенитоина и фенobarбитала наблюдаются при использовании циклофосфамида, производных камптотецина, таксанов и ингибиторов топоизомеразы II и демонстрируют примерно в 2–3 раза более высокий клиренс, вызывая необходимость удвоения максимально переносимой дозы. Ингибирующая активность вальпроевой кислоты ограничивается темсиролимузом и может вызывать/усугублять тромбоцитопению, вызванную химиотерапевтическими препаратами, за счет прямого воздействия на костный мозг. Цисплатин и высокие дозы метотрексата приводят к снижению уровней фенитоина, вальпроевой кислоты, тиагабина, клобазама или других бензодиазепинов в плазме крови за счет конкуренции за связывание с белками. Эффект ингибирования ферментов 5-фторурацила вызывает в 2–4 раза более сильное токсическое воздействие фенитоина и фенobarбитала на органы. Многие ингибиторы тирозинкиназы являются ингибиторами 3A4, особенно иматиниб и кризотиниб, требующие меньших доз при одновременной терапии [62].

Следует отметить, что существует риск развития кожных реакций – как при применении ПЭП у взрослых пациентов, так и при переключении с одного ПЭП (первого или второго поколений) на другой [63].

Значительное число исследований в неопухолевых популяциях демонстрируют негативное влияние барбитуратов, фенитоина, бензодиазепинов и других ПЭП на когнитивные способности, в то время как ПЭП нового поколения могут не оказывать такого пагубного воздействия. Пациенты с глиомой могут уже иметь нарушения когнитивных функций, поэтому при лечении таких больных очень важно избегать дополнительных когнитивных побочных эффектов, связанных с ПЭП [64–67].

В сравнительном исследовании влияния монотерапии леветиретацетамом, вальпроатами и фенитоином на когнитивные функции пациентов с глиомами продемонстрировано, что леветиретацетам не вызывает дополнительного когнитивного дефицита у больных с глиомами высокой степени злокачественности и даже улучшает функцию вербальной памяти. Вальпроевая кислота также улучшает вербальную память, в то время как фенитоин, в частности, вреден для когнитивных функций у этих пациентов. Результаты дают основания рассмотреть вопрос о назначении леветиретацетама или вальпроевой кислоты больным эпилепсией, ассоциированной с глиомами, особенно имеющим жалобы на снижение памяти. Хорошо разработанные контролируемые исследования у пациентов с ОГМ и без них необходимы для дальнейшего изучения потенциального положительного влияния ПЭП на когнитивные функции [68].

В целом в контексте оценки нежелательных явлений со стороны ЦНС, характерных для новых ПЭП, по дан-

ным двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, наиболее благоприятным профилем безопасности обладают зонисамид, леветиретацетам и перампанел, характеризующиеся отсутствием влияния на когнитивные функции и не вызывающие атаксию, утомляемость, тремор, диплопию и нистагм [69, 70].

Таким образом, нежелательные явления при использовании ПЭП (как традиционных, так и нового поколения) у пациентов с глиомами недостаточно изучены. Больные с глиомами могут иметь нарушения когнитивных функций, связанных с опухолью. Поэтому при лечении таких пациентов важно избегать дополнительных негативных когнитивных воздействий со стороны ПЭП. При выборе ПЭП следует отдавать предпочтение препаратам, не влияющим на когнитивные функции или оказывающим позитивное влияние: вальпроевая кислота, леветиретацетам, ламотриджин. В дополнительной терапии эпилепсии, ассоциированной с ОГМ, могут успешно использоваться препараты нового и новейшего поколений (зонисамид и перампанел).

ВЛИЯНИЕ ЭПИЛЕПСИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА / THE IMPACT OF EPILEPSY ON THE QUALITY OF LIFE OF A NEURO-ONCOLOGICAL PATIENT

Качество жизни (КЖ) – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на субъективном восприятии человека. Для нее характерна многокомпонентность и субъективизм. Первое исследование по проблеме КЖ при эпилепсии в России было проведено на кафедре нервных болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова под руководством профессора В.А. Карлова (1997 г.) [71]. Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), – «объективный показатель субъективности». Понятие КЖ связано с дефиницией «здоровье» – полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания (ВОЗ, 2005 г.). КЖСЗ не критерий тяжести болезни, а показатель того, как пациент переносит свое заболевание (при длительно текущей болезни некоторые пациенты привыкают к своему состоянию, перестают обращать на него внимание, показатели КЖ улучшаются). КЖСЗ положено в основу новой парадигмы понимания болезни и оценки эффективности методов лечения и реабилитационных программ [72, 73].

Для онкологических больных сформулированы две парадигмы. Парадигма 1: главная цель всей системы медицинской помощи в онкологии – восстановление и/или сохранение КЖ. В рамках этого определения выживаемость, суть сама жизнь, – первичная цель. Другие биологические исходы болезни и процесса ле-

чения, ответ опухоли на терапию, длительность эффекта, токсичность и т.д. – вторичны. Парадигма 2: можно достичь высоких результатов в сохранении жизни ценой грубой физической, личностной и социальной инвалидизации пациента. В этом контексте новая цель лечения нейроонкологического больного – восстановление КЖ [74,75].

Роль эпилепсии в снижении КЖ у нейроонкологических пациентов состоит в том, что приступы у таких больных являются первым симптомом в 20–40% случаев, а проявляются в течение болезни еще у 20–45%. Эпилепсия представляет собой наиболее важный фактор риска длительной нетрудоспособности нейроонкологических больных, однако данные о ее влиянии на КЖ ограничены и противоречивы.

На КЖ нейроонкологических пациентов с эпилепсией воздействуют различные факторы. Клинически значимый дистресс (усталость, страхи, снижение памяти и концентрации внимания, беспокойство) значительно снижают КЖ. Когнитивный дефицит и проблемы с КЖ, а также их восприятие пациентами в значительной степени связаны с политерапией, особенно у больных, которые принимают ПЭП в течение длительного периода времени (более 6 мес) [46, 76].

Исследования КЖ нейроонкологических больных с использованием опросника QOLIE 31-P (англ. Quality of Life in Epilepsy) выявили, что нет существенной разницы в средних показателях между нейроонкологическими больными с прогрессированием опухоли по сравнению с пациентами без него. Это позволяет предположить, что прогрессирование, по-видимому, не влияет на КЖ. Литературные данные свидетельствуют о том, что нейроонкологические пациенты, получавшие ПЭП нового поколения, демонстрируют стабильность на фоне лечения, несмотря на то что они достигают хорошего контроля над приступами [58, 77]. При этом плохой контроль припадков с помощью ПЭП существенно снижает КЖ и является показанием к хирургическому вмешательству у больных с супратенториальными глиомами низкой степени злокачественности. Метаанализ определения предикторов послеоперационного контроля приступов, в который вошли 23 исследования с участием в общей сложности 2641 пациента, показал, что результаты с худшим контролем над приступами связаны с возрастом более 45 лет, фокальными приступами (по сравнению с генерализованными), анамнезом приступов более 1 года и субтотальной резекцией опухоли (по сравнению с тотальной) [78].

Существует ряд особенностей оценки КЖСЗ в нейроонкологии. Это низкая достоверность получаемых данных о КЖСЗ вследствие нейропсихологического статуса, обусловленного заболеванием (дефекты внимания, понимания и мотивации, высокая частота случайных или стереотипных ответов); слабая зависимость субъективной оценки пациентом своей жизни от объективного состояния вследствие снижения эмоциональной реактивности или апатии; искаженные результаты измерений, связанные с нарушением психи-

ческой деятельности, изменением личности и системы ценностей, чему причиной длительное тяжелое заболевание, госпитализация, отрыв от привычного окружения, потеря социального статуса, оперативные вмешательства с риском инвалидизации, угроза смерти. В нейроонкологии используется показатель общего состояния больных на различных этапах лечения – индекс Карновского.

Первичные ОГМ часто имеют неблагоприятный прогноз и оказывают серьезное влияние на КЖСЗ. Наличие эпилепсии и побочных реакций на лечение как опухолей, так и эпилепсии может вызвать дополнительное снижение КЖСЗ. Высокая частота эпилептических приступов – независимый фактор риска плохого КЖ пациентов с первичными ОГМ [79]. Неконтролируемые приступы и побочные эффекты ПЭП у нейроонкологических больных – негативные, но потенциально корректируемые факторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Следует подчеркнуть, что эпилептические приступы и опухоли головного мозга, в частности глиомы, имеют общий патогенез. Чрезмерная активность глутамата наблюдается как при приступах, так и при опухолях. Избыточное высвобождение глутамата и активация его рецепторов способствуют росту глиомы, гибели клеток и эпилептической активности. Эпилептические очаги и глиомы могут оказывать взаимное влияние друг на друга: похоже, что рост опухоли стимулирует судорожные приступы, а повышенная нейрональная активность может давать стимул росту опухоли. Поэтому предположительно возможен общий терапевтический подход [51, 80].

Препаратами первой линии терапии приступов у пациентов с ОГМ признаны леветирацетам и вальпроевая кислота. ПЭП, являющиеся индукторами микросомальных ферментов печени системы P450, при лечении опухолевой эпилепсии применять не рекомендуется, поскольку при их использовании может снижаться эффективность химиотерапевтических препаратов и глюкокортикоидов и увеличиваться количество побочных эффектов.

Современная теория «опухолевой эпилепсии» связывает механизм ее развития с гипervозбудимостью перитуморальных нейронов посредством ослабления ГАМК-ергической ингибирующей функции и/или парадоксальным ГАМК-опосредованным возбуждением, а также с чрезмерной глутаматергической возбуждающей активностью. Последняя связана с увеличением высвобождения глутамата, снижением его поглощения в опухоли и изменением экспрессии рецептора глутамата. Рецептор AMPA, по-видимому, является наиболее выраженным подтипом при различных опухолях головного мозга [30, 31, 81–84]. Перампанел, действующий как селективный неконкурентный антагонист AMPA, может быть одним из препаратов выбора для дополнительной терапии эпилептических приступов, ассоциированных с опухолями головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА:

- DeAngelis L.M. Brain tumors. *N Engl J Med*. 2001; 344 (2): 114–23. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101113440207>.
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., et al. CBTUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol*. 2017; 19 (Suppl. 5): v1–88. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox158>.
- Englot D.J., Chang E.F., Vecht C.J. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016; 134: 267–85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5>.
- Cancer Research UK. Statistics by cancer type. URL: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type> (дата обращения 07.06.2021).
- Giulioni M., Rubboli G., Marucci G., et al. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection. *J Neurosurg*. 2009; 111 (6): 1275–82. <https://doi.org/10.3171/2009.3.JNS081350>.
- American Association of Neurological Surgeons. Metastatic brain tumors. URL: <https://www.aans.org/Patients/Neurosurgical%20Conditions%20and%20Treatments/Metastatic%20Brain%20Tumors> (дата обращения 07.06.2021).
- Fox B.D., Cheung V.J., Patel A.J., et al. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2011; 22 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neu.2010.08.007>.
- Chen D.Y., Chen C.C., Crawford J.R., Wang S.W. Tumor related epilepsy epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol*. 2018; 139 (1): 13–21. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2862-0>.
- Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuroparmacol*. 2012; 10 (2): 124–33. <https://doi.org/10.2174/157015912800604470>.
- Sperling M.R., Ko J. Seizures and brain tumors. *Semin Oncol*. 2006; 33 (3): 333–41. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.03.009>.
- Pascual-Castroviejo I., Hernández-Moneo J.L., Pascual-Pascual S.I., et al. Significance of tuber size for complications of tuberous sclerosis complex. *Neurologia*. 2013; 28 (9): 550–7. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.11.002>.
- Switon K., Kotulska K., Janusz-Kaminska A., et al. Tuberous sclerosis complex: from molecular biology to novel therapeutic approaches. *IUBMB Life*. 2016; 68 (12): 955–62. <https://doi.org/10.1002/iub.1579>.
- Olafsson E., Ludvigsson P., Gudmundsson G., et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2005; 4 (10): 627–34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70172-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70172-1).
- Marcus L.P., McCutcheon B.A., Noorbakhsh A., et al. Incidence and predictors of 30-day readmission for patients discharged home after craniotomy for malignant supratentorial tumors in California (1995–2010). *J Neurosurg*. 2014; 120 (5): 1201–11. <https://doi.org/10.3171/2014.1.JNS131264>.
- Wang Y., Qian T., You G., et al. Localizing seizure-susceptible brain regions associated with low-grade gliomas using voxel-based lesion-symptom mapping. *Neuro Oncol*. 2015; 17 (2): 282–8. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou130>.
- Chang E.F., Potts M.B., Keles G.E., et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008; 108 (2): 227–35. <https://doi.org/10.3171/JNS.2008.108.2.0227>.
- Goodman M., Lamm S.H., Engel A., et al. Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 1997; 12 (2): 85–90. <https://doi.org/10.1177/088307389701200203>.
- Haines S.J. Decerebrate posturing misinterpreted as seizure activity. *Am J Emerg Med*. 1988; 6 (2): 173–7. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(88\)90057-5](https://doi.org/10.1016/0735-6757(88)90057-5).
- Arik Y., Leijten F.S., Seute T., et al. Prognosis and therapy of tumor-related versus non-tumor-related status epilepticus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2014; 14: 152. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-152>.
- Карлов В.А., Маджидов Н.М., Бова В.Е. Джексоновский припадок. Ташкент: Медицина Уз ССР; 1988: 144 с.
- Мухачева М.В., Бейн Б.Н., Шишкина Е.С. Клинические особенности эпилептического синдрома у больных с опухолями головного мозга. *Медицинский альманах*. 2016; 5 (45): 154–8.
- Pallud J., Audureau E., Blonski M., et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014; 137 (Pt. 2): 449–62. <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>.
- Lote K., Stenwig A.E., Skullerud K., Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer*. 1998; 34 (1): 98–102. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00374-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00374-2).
- Glantz M.J., Cole B.F., Forsyth P.A., 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*. 2000; 54 (10): 1886–93. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.10.1886>.
- Sirven J.I., Wingerchuk D.M., Dratzkowski J.F., et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79 (12): 1489–94. <https://doi.org/10.4065/79.12.1489>.
- Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl. 9): 97–104. <https://doi.org/10.1111/epi.12452>.
- Moots P.L., Maciunas R.J., Eisert D.R., et al. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol*. 1995; 52 (7): 717–24. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540310091021>.
- Micali G., Linthicum K., Han N., West D.P. Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy*. 1999; 19 (2): 223–7. <https://doi.org/10.1592/phco.19.3.223.30917>.
- van Breemen M.S., Wilms E.B., Vecht C.J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007; 6 (5): 421–30. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70103-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70103-5).
- Buckingham S.C., Campbell S.L., Haas B.R., et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med*. 2011; 17 (10): 1269–74. <https://doi.org/10.1038/nm.2453>.
- Marcus H.J., Carpenter K.L., Price S.J., Hutchinson P.J. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J Neurooncol*. 2010; 97 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9990-5>.
- Pallud J., Capelle L., Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl. 9): 30–4. <https://doi.org/10.1111/epi.12440>.
- Yuen T.I., Morokoff A.P., Bjorksten A., et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology*. 2012; 79 (9): 883–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fa89>.
- Neal A., Yuen T., Bjorksten A.R., et al. Peritumoral glutamate correlates with post-operative seizures in supratentorial gliomas. *J Neurooncol*. 2016; 129 (2): 259–67. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2169-y>.
- Sørensen M.F., Heimsdóttir S.B., Sørensen M.D., et al. High expression of cystine-glutamate antiporter xCT (SLC7A11) is an independent biomarker for epileptic seizures at diagnosis in glioma. *J Neurooncol*. 2018; 138 (1): 49–53. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2785-9>.
- Pallud J., Le Van Quyen M., Bielle F., et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med*. 2014; 6 (244): 244ra89. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008065>.
- Vecht C.J., Kerkhof M., Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014; 19 (7): 751–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0060>.
- Izumoto S., Miyauchi M., Tasaki T., et al. Seizures and tumor progression in glioma patients with uncontrollable epilepsy treated with perampanel. *Anticancer Res*. 2018; 38 (7): 4361–6. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12737>.
- Maschio M., Aguglia U., Avanzini G., et al. Management of epilepsy in brain tumors. *Neurol Sci*. 2019; 40 (10): 2217–34. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04025-9>.
- Lockney D.T., Vaziri S., Walch F., et al. Prophylactic antiepileptic drug

- use in patients with brain tumors undergoing craniotomy. *World Neurosurg.* 2017; 98: 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.079>.
41. Lobos-Urbina D., Kittsteiner-Manubens L., Peña J. Is primary prevention with antiepileptic drugs effective in brain tumors or brain metastases? *Medwave.* 2017; 17 (Suppl. 1): e6871. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.6871>.
42. Spena G., Schucht P., Seidel K., et al. Brain tumors in eloquent areas: a European multicenter survey of intraoperative mapping techniques, intraoperative seizures occurrence, and antiepileptic drug prophylaxis. *Neurosurg Rev.* 2017; 40 (2): 287–98. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0771-2>.
43. Das R.R., Artsy E., Hurwitz S., et al. Outcomes after discontinuation of antiepileptic drugs after surgery in patients with low grade brain tumors and meningiomas. *J Neurooncol.* 2012; 107 (3): 565–70. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0779-y>.
44. Villanueva V., Saiz-Diaz R., Toledo M., et al. NEOPLASM study: real-life use of lacosamide in patients with brain tumor-related epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 65: 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.033>.
45. Vecht C., Royer-Perron L., Houillier C., Huberfeld G. Seizures and anticonvulsants in brain tumours: frequency, mechanisms and anti-epileptic management. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (42): 6464–87. <https://doi.org/10.2174/1381612823666171027130003>.
46. Maschio M., Sperati F., Dinapoli L., et al. Weight of epilepsy in brain tumor patients. *J Neurooncol.* 2014; 118 (2): 385–93. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1449-7>.
47. Kerkhof M., Vecht C.J. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia.* 2013; 54 (Suppl. 9): 12–7. <https://doi.org/10.1111/epi.12437>.
48. Vecht C., Duran-Peña A., Houillier C., et al. Seizure response to perampanel in drug-resistant epilepsy with gliomas: early observations. *J Neurooncol.* 2017; 133 (3): 603–7. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2473-1>.
49. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J., et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 (Suppl. 3): iii93–101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl050>.
50. Blaheta R.A., Cinatl J. Jr. Anti-tumor mechanisms of valproate: a novel role for an old drug. *Med Res Rev.* 2002; 22 (5): 492–511. <https://doi.org/10.1002/med.10017>.
51. Huberfeld G., Vecht C.J. Seizures and gliomas – towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12 (4): 204–16. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.26>.
52. Bénit C.P., Vecht C.J. Spectrum of side effects of anticonvulsants in patients with brain tumors. *Eur Assoc Neurooncol Mag.* 2012; 2 (1): 15–24.
53. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology.* 2002 23; 58 (8 Suppl. 5): S9–20. https://doi.org/10.1212/wnl.58.8_suppl_5.s9.
54. Gilliam F.G., Fessler A.J., Baker G., et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology.* 2004; 62 (1): 23–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.1.23>.
55. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Perampanel for the control of glioma associated seizures – efficacy and safety: a pilot phase II randomised controlled trial. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=371080&isReview=true> (дата обращения 07.06.2021).
56. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Perampanel for the prevention of glioma associated seizures – efficacy and safety: a pilot phase II randomised controlled trial. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=371112&isReview=true> (дата обращения 07.06.2021).
57. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Файкома® (перампанел) с изменениями от 07.12.2020 г. (ПУ-ЛП-002200 от 23.08.2013 г.). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 07.06.2021).
58. Coppola A., Zarabla A., Maialetti A., et al. Perampanel confirms to be effective and well tolerated as an add on treatment in patients with brain tumor related epilepsy (PERADET Study). *Front Neurol.* 2020; 11: 592. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00592>.
59. Barker C.A., Bishop A.J., Chang M., et al. Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86 (3): 504–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.02.012>.
60. Kim Y.H., Kim T., Joo J.D., et al. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer.* 2015; 121 (17): 2926–32. <https://doi.org/10.1002/cncr.29439>.
61. Happold C., Gorlia 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. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (7): 731–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.6563>.
62. Bénit C.P., Vecht C.J. Seizures and cancer: drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. *Neurooncol Pract.* 2016; 3 (4): 245–60. <https://doi.org/10.1093/nop/npv038>.
63. Fowler T., Bansal A.S., Lozsádi D. Risks and management of antiepileptic drug induced skin reactions in the adult out-patient setting. *Seizure.* 2019; 72: 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.003>.
64. Loring D.W., Marino S., Meador K.J. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev.* 2007; 17 (4): 413–25. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9043-9>.
65. Hamed S.A. The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: the role of antiepileptic medications. *CNS Neurosci Ther.* 2009; 15 (2): 134–56.
66. Klein M., Taphoorn M.J., Heimans J.J., et al. Neurobehavioral status and health related quality of life in newly diagnosed high grade glioma patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (20): 4037–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.20.4037>.
67. Bosma I., Vos M.J., Heimans J.J., et al. The course of neurocognitive functioning in high grade glioma patients. *Neuro Oncol.* 2007; 9 (1): 53–62. <https://doi.org/10.1215/15228517-2006-012>.
68. de Groot M., Douw L., Sizoo E.M., et al. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *Neuro Oncol.* 2013; 15 (2): 216–23. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos288>.
69. Zaccara G., Gangemi P.F., Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure.* 2008; 17 (5): 405–21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.12.003>.
70. Meador K.J., Yang H., Piña Garza J.E., et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial onset seizures: a randomized trial. *Epilepsia.* 2016; 57 (2): 243–51. <https://doi.org/10.1111/epi.13279>.
71. Карлов В.А., Хабибова А.О. Современные методы диагностики и лечения эпилепсии. Смоленск; 1997: 76–7.
72. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995; 41 (10): 1403–9. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k).
73. Naughton M.J., Wiklund I. A critical review of dimension-specific measures of health-related quality of life in cross-cultural research. *Qual Life Res.* 1993; 2 (6): 397–432. <https://doi.org/10.1007/BF00422216>.
74. Osoba D. Current applications of health-related quality-of-life assessment in oncology. *Support Care Cancer.* 1997; 5 (2): 100–4. <https://doi.org/10.1007/BF01262565>.
75. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных. В кн.: Сборник материалов IV Российской онкологической конференции. М.: 2016.
76. Randazzo D., Peters K.B. Psychosocial distress and its effects on the health-related quality of life of primary brain tumor patients. *CNS Oncol.* 2016; 5 (4): 241–9. <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0010>.
77. Klein M., Engelberts N.H., van der Ploeg H.M., et al. Epilepsy in low grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol.* 2003; 54 (4): 514–20. <https://doi.org/10.1002/ana.10712>.
78. Shan X., Fan X., Liu X., et al. Clinical characteristics associated with postoperative seizure control in adult low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2018; 20 (3): 324–31. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox130>.
79. Rahman Z., Wong C.H., Dexter M., et al. Epilepsy in patients with primary brain tumors: the impact on mood, cognition, and HRQOL. *Epilepsy Behav.* 2015; 48: 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.016>.
80. Venkatesh H.S., Johung T.B., Caretti V., et al. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. *Cell.* 2015; 161 (4): 803–16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.012>.
81. Piao Y., Lu L., de Groot J. AMPA receptors promote perivascular

- glioma invasion via $\beta 1$ integrin dependent adhesion to the extracellular matrix. *Neuro Oncol.* 2009; 11 (3): 260–73. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-094>.
82. Brocke K.S., Stauffer C., Luksch H., et al. Glutamate receptors in pediatric tumors of the central nervous system. *Cancer Biol Ther.* 2010; 9 (6): 455–68. <https://doi.org/10.4161/cbt.9.6.10898>.
 83. Oh M.C., Kim J.M., Safaei M., et al. Overexpression of calcium permeable glutamate receptors in glioblastoma derived brain tumor initiating cells. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e47846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047846>.
 84. Di Bonaventura C., Labate A., Maschio M., et al. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18 (16): 1751–64. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1392509>.

REFERENCES:

1. DeAngelis L.M. Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001; 344 (2): 114–23. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101113440207>.
2. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro Oncol.* 2017; 19 (Suppl. 5): v1–88. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox158>.
3. Englot D.J., Chang E.F., Vecht C.J. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol.* 2016; 134: 267–85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5>.
4. Cancer Research UK. Statistics by cancer type. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type> (accessed 07.06.2021).
5. Giulioni M., Rubboli G., Marucci G., et al. Seizure outcome of epilepsy surgery in focal epilepsies associated with temporomesial glioneuronal tumors: lesionectomy compared with tailored resection. *J Neurosurg.* 2009; 111 (6): 1275–82. <https://doi.org/10.3171/2009.3.JNS081350>.
6. American Association of Neurological Surgeons. Metastatic brain tumors. Available at: <https://www.aans.org/Patients/Neurosurgical%20Conditions%20and%20Treatments/Metastatic%20Brain%20Tumors> (accessed 07.06.2021).
7. Fox B.D., Cheung V.J., Patel A.J., et al. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2011; 22 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neu.2010.08.007>.
8. Chen D.Y., Chen C.C., Crawford J.R., Wang S.W. Tumor related epilepsy epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol.* 2018; 139 (1): 13–21. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2862-0>.
9. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuroparmacol.* 2012; 10 (2): 124–33. <https://doi.org/10.2174/157015912800604470>.
10. Sperling M.R., Ko J. Seizures and brain tumors. *Semin Oncol.* 2006; 33 (3): 333–41. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.03.009>.
11. Pascual-Castroviejo I., Hernández-Moneo J.L., Pascual-Pascual S.I., et al. Significance of tuber size for complications of tuberous sclerosis complex. *Neurologia.* 2013; 28 (9): 550–7. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.11.002>.
12. Switon K., Kotulska K., Janusz-Kaminska A., et al. Tuberous sclerosis complex: from molecular biology to novel therapeutic approaches. *IUBMB Life.* 2016; 68 (12): 955–62. <https://doi.org/10.1002/iub.1579>.
13. Olafsson E., Ludvigsson P., Gudmundsson G., et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2005; 4 (10): 627–34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70172-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70172-1).
14. Marcus L.P., McCutcheon B.A., Noorbakhsh A., et al. Incidence and predictors of 30-day readmission for patients discharged home after craniotomy for malignant supratentorial tumors in California (1995–2010). *J Neurosurg.* 2014; 120 (5): 1201–11. <https://doi.org/10.3171/2014.1.JNS131264>.
15. Wang Y., Qian T., You G., et al. Localizing seizure-susceptible brain regions associated with low-grade gliomas using voxel-based lesion-symptom mapping. *Neuro Oncol.* 2015; 17 (2): 282–8. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou130>.
16. Chang E.F., Potts M.B., Keles G.E., et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2008; 108 (2): 227–35. <https://doi.org/10.3171/JNS.2008.108.2.0227>.
17. Goodman M., Lamm S.H., Engel A., et al. Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 1997; 12 (2): 85–90. <https://doi.org/10.1177/08307389701200203>.
18. Haines S.J. Decerebrate posturing misinterpreted as seizure activity. *Am J Emerg Med.* 1988; 6 (2): 173–7. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(88\)90057-5](https://doi.org/10.1016/0735-6757(88)90057-5).
19. Arik Y., Leijten F.S., Seute T., et al. Prognosis and therapy of tumor-related versus non-tumor-related status epilepticus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2014; 14: 152. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-152>.
20. Karlov V.A., Madzhidov N.M., Bova V.E. Jacksonian seizure. Tashkent: Meditsina Uz SSR; 1988: 144 p. (in Russ.).
21. Mukhacheva M.V., Bein B.N., Shishkina E.S. Clinical features of epileptic syndrome in patients with brain tumors. *Medical Almanac.* 2016; 5 (45): 154–8 (in Russ.).
22. Pallud J., Audureau E., Blonski M., et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain.* 2014; 137 (Pt. 2): 449–62. <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>.
23. Lote K., Stenwig A.E., Skullerud K., Hirschberg H. Prevalence and prognostic significance of epilepsy in patients with gliomas. *Eur J Cancer.* 1998; 34 (1): 98–102. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00374-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00374-2).
24. Glantz M.J., Cole B.F., Forsyth P.A., 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.* 2000; 54 (10): 1886–93. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.10.1886>.
25. Sirven J.I., Wingerchuk D.M., Drazkowski J.F., et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79 (12): 1489–94. <https://doi.org/10.4065/79.12.1489>.
26. Perucca E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54 (Suppl. 9): 97–104. <https://doi.org/10.1111/epi.12452>.
27. Moots P.L., Maciunas R.J., Eisert D.R., et al. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol.* 1995; 52 (7): 717–24. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540310091021>.
28. Micali G., Linthicum K., Han N., West D.P. Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy.* 1999; 19 (2): 223–7. <https://doi.org/10.1592/phco.19.3.223.30917>.
29. van Breemen M.S., Wilms E.B., Vecht C.J. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (5): 421–30. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70103-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70103-5).
30. Buckingham S.C., Campbell S.L., Haas B.R., et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med.* 2011; 17 (10): 1269–74. <https://doi.org/10.1038/nm.2453>.
31. Marcus H.J., Carpenter K.L., Price S.J., Hutchinson P.J. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J Neurooncol.* 2010; 97 (1): 11–23. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9990-5>.
32. Pallud J., Capelle L., Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia.* 2013; 54 (Suppl. 9): 30–4. <https://doi.org/10.1111/epi.12440>.
33. Yuen T.I., Morokoff A.P., Bjorksten A., et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology.* 2012; 79 (9): 883–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fa89>.
34. Neal A., Yuen T., Bjorksten A.R., et al. Peritumoural glutamate correlates with post-operative seizures in supratentorial gliomas. *J Neurooncol.* 2016; 129 (2): 259–67. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2169-y>.
35. Sørensen M.F., Heimisdóttir S.B., Sørensen M.D., et al. High expression of cystine-glutamate antiporter xCT (SLC7A11) is an independent biomarker for epileptic seizures at diagnosis in glioma. *J Neurooncol.* 2018; 138 (1): 49–53. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2785-9>.

36. Pallud J., Le Van Quyen M., Bielle F., et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med.* 2014; 6 (244): 244ra89. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008065>.
37. Vecht C.J., Kerkhof M., Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist.* 2014; 19 (7): 751–9. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0060>.
38. Izumoto S., Miyauchi M., Tasaki T., et al. Seizures and tumor progression in glioma patients with uncontrollable epilepsy treated with perampanel. *Anticancer Res.* 2018; 38 (7): 4361–6. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12737>.
39. Maschio M., Aguglia U., Avanzini G., et al. Management of epilepsy in brain tumors. *Neurol Sci.* 2019; 40 (10): 2217–34. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04025-9>.
40. Lockney D.T., Vaziri S., Walch F., et al. Prophylactic antiepileptic drug use in patients with brain tumors undergoing craniotomy. *World Neurosurg.* 2017; 98: 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.10.079>.
41. Lobos-Urbina D., Kittsteiner-Manubens L., Peña J. Is primary prevention with antiepileptic drugs effective in brain tumors or brain metastases? *Medwave.* 2017; 17 (Suppl. 1): e6871. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.6871>.
42. Spina G., Schucht P., Seidel K., et al. Brain tumors in eloquent areas: a European multicenter survey of intraoperative mapping techniques, intraoperative seizures occurrence, and antiepileptic drug prophylaxis. *Neurosurg Rev.* 2017; 40 (2): 287–98. <https://doi.org/10.1007/s10143-016-0771-2>.
43. Das R.R., Artsy E., Hurwitz S., et al. Outcomes after discontinuation of antiepileptic drugs after surgery in patients with low grade brain tumors and meningiomas. *J Neurooncol.* 2012; 107 (3): 565–70. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0779-y>.
44. Villanueva V., Saiz-Diaz R., Toledo M., et al. NEOPLASM study: real-life use of lacosamide in patients with brain tumor-related epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 65: 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.033>.
45. Vecht C., Royer-Perron L., Houillier C., Huberfeld G. Seizures and anticonvulsants in brain tumours: frequency, mechanisms and anti-epileptic management. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (42): 6464–87. <https://doi.org/10.2174/1381612823666171027130003>.
46. Maschio M., Sperati F., Dinapoli L., et al. Weight of epilepsy in brain tumor patients. *J Neurooncol.* 2014; 118 (2): 385–93. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1449-7>.
47. Kerkhof M., Vecht C.J. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia.* 2013; 54 (Suppl. 9): 12–7. <https://doi.org/10.1111/epi.12437>.
48. Vecht C., Duran-Peña A., Houillier C., et al. Seizure response to perampanel in drug-resistant epilepsy with gliomas: early observations. *J Neurooncol.* 2017; 133 (3): 603–7. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2473-1>.
49. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J., et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25 (Suppl. 3): iii93–101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu050>.
50. Blaheta R.A., Cinatl J. Jr. Anti-tumor mechanisms of valproate: a novel role for an old drug. *Med Res Rev.* 2002; 22 (5): 492–511. <https://doi.org/10.1002/med.10017>.
51. Huberfeld G., Vecht C.J. Seizures and gliomas – towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12 (4): 204–16. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.26>.
52. Bénit C.P., Vecht C.J. Spectrum of side effects of anticonvulsants in patients with brain tumors. *Eur Assoc Neurooncol Mag.* 2012; 2 (1): 15–24.
53. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology.* 2002 23; 58 (8 Suppl. 5): S9–20. https://doi.org/10.1212/wnl.58.8_suppl_5.s9.
54. Gilliam F.G., Fessler A.J., Baker G., et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology.* 2004; 62 (1): 23–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.1.23>.
55. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Perampanel for the control of glioma associated seizures – efficacy and safety: a pilot phase II randomised controlled trial. Available at: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=371080&isReview=true> (accessed 07.06.2021).
56. Australian New Zealand Clinical Trials Registry. Perampanel for the prevention of glioma associated seizures – efficacy and safety: a pilot phase II randomised controlled trial. Available at: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=371112&isReview=true> (accessed 07.06.2021).
57. Instruction for the medical use of Faycompa® (perampanel) as amended on 07.12.2020 (RU-LP-002200 of 23.08.2013). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (in Russ.) (accessed 07.06.2021).
58. Coppola A., Zarabla A., Maialetti A., et al. Perampanel confirms to be effective and well tolerated as an add on treatment in patients with brain tumor related epilepsy (PERADET Study). *Front Neurol.* 2020; 11: 592. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00592>.
59. Barker C.A., Bishop A.J., Chang M., et al. Valproic acid use during radiation therapy for glioblastoma associated with improved survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86 (3): 504–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.02.012>.
60. Kim Y.H., Kim T., Joo J.D., et al. Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. *Cancer.* 2015; 121 (17): 2926–32. <https://doi.org/10.1002/cncr.29439>.
61. Happold C., Gorlia 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. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (7): 731–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.6563>.
62. Bénit C.P., Vecht C.J. Seizures and cancer: drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. *Neurooncol Pract.* 2016; 3 (4): 245–60. <https://doi.org/10.1093/nop/npv038>.
63. Fowler T., Bansal A.S., Lozsádi D. Risks and management of antiepileptic drug induced skin reactions in the adult out-patient setting. *Seizure.* 2019; 72: 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.003>.
64. Loring D.W., Marino S., Meador K.J. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev.* 2007; 17 (4): 413–25. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9043-9>.
65. Hamed S.A. The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: the role of antiepileptic medications. *CNS Neurosci Ther.* 2009; 15 (2): 134–56.
66. Klein M., Taphoorn M.J., Heimans J.J., et al. Neurobehavioral status and health related quality of life in newly diagnosed high grade glioma patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (20): 4037–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.20.4037>.
67. Bosma I., Vos M.J., Heimans J.J., et al. The course of neurocognitive functioning in high grade glioma patients. *Neuro Oncol.* 2007; 9 (1): 53–62. <https://doi.org/10.1215/15228517-2006-012>.
68. de Groot M., Douw L., Sizoo E.M., et al. Levetiracetam improves verbal memory in high-grade glioma patients. *Neuro Oncol.* 2013; 15 (2): 216–23. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos288>.
69. Zaccara G., Gangemi P.F., Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure.* 2008; 17 (5): 405–21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.12.003>.
70. Meador K.J., Yang H., Piña Garza J.E., et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial onset seizures: a randomized trial. *Epilepsia.* 2016; 57 (2): 243–51. <https://doi.org/10.1111/epi.13279>.
71. Karlov V.A., Khabibova A.O. Modern methods of diagnosis and treatment of epilepsy. Smolensk; 1997: 76–7 (in Russ.).
72. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995; 41 (10): 1403–9. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k).
73. Naughton M.J., Wiklund I. A critical review of dimension-specific measures of health-related quality of life in cross-cultural research. *Qual Life Res.* 1993; 2 (6): 397–432. <https://doi.org/10.1007/BF00422216>.
74. Osoba D. Current applications of health-related quality-of-life assessment in oncology. *Support Care Cancer.* 1997; 5 (2): 100–4. <https://doi.org/10.1007/BF01262565>.
75. Gorbunova V.A., Breder V.V. Quality of life of cancer patients. In: Collection of materials of the IV Russian Oncological Conference. Moscow: 2016 (in Russ.).
76. Randazzo D., Peters K.B. Psychosocial distress and its effects on the health-related quality of life of primary brain tumor patients. *CNS Oncol.* 2016; 5 (4): 241–9. <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0010>.
77. Klein M., Engelberts N.H., van der Ploeg H.M., et al. Epilepsy in low

- grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol.* 2003; 54 (4): 514–20. <https://doi.org/10.1002/ana.10712>.
78. Shan X., Fan X., Liu X., et al. Clinical characteristics associated with postoperative seizure control in adult low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2018; 20 (3): 324–31. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox130>.
 79. Rahman Z., Wong C.H., Dexter M., et al. Epilepsy in patients with primary brain tumors: the impact on mood, cognition, and HRQOL. *Epilepsy Behav.* 2015; 48: 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.016>.
 80. Venkatesh H.S., Johung T.B., Caretti V., et al. Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion. *Cell.* 2015; 161 (4): 803–16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.012>.
 81. Piao Y., Lu L., de Groot J. AMPA receptors promote perivascular glioma invasion via $\beta 1$ integrin dependent adhesion to the extracellular matrix. *Neuro Oncol.* 2009; 11 (3): 260–73. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-094>.
 82. Brocke K.S., Stauffer C., Luksch H., et al. Glutamate receptors in pediatric tumors of the central nervous system. *Cancer Biol Ther.* 2010; 9 (6): 455–68. <https://doi.org/10.4161/cbt.9.6.10898>.
 83. Oh M.C., Kim J.M., Safaei M., et al. Overexpression of calcium permeable glutamate receptors in glioblastoma derived brain tumor initiating cells. *PLoS One.* 2012; 7 (10): e47846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047846>.
 84. Di Bonaventura C., Labate A., Maschio M., et al. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18 (16): 1751–64. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1392509>.

Сведения об авторах

Лебедева Анна Валерьяновна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая организационно-методическим отделом по неврологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>; РИНЦ SPIN-код: 3515-2408.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель отдела эпилепсии и пароксизмальных состояний ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>. РИНЦ SPIN-код: 1484-0178.

Власов Павел Николаевич – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>; Scopus Author ID: 7101688064; РИНЦ SPIN-код: 9357-2284.

Ермоленко Наталия Александровна – д.м.н., заведующая кафедрой неврологии ФГОУ «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», заведующая неврологическим отделением № 2 БУЗ «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия). РИНЦ SPIN-код: 8604-1145.

Жидкова Ирина Александровна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 5498-6921. E-mail: irina.zhdkova@gmail.com.

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по терапии БУЗ «Городская клиническая больница № 24» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; Scopus Author ID: 35796816700; РИНЦ SPIN-код: 2725-9981.

Ковалева Ирина Юрьевна – к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия).

Насхлеташвили Давид Романович – к.м.н., старший научный сотрудник нейрохирургического отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>; РИНЦ SPIN-код: 3038-5710.

Перунова Наталья Юрьевна – д.м.н., врач невролог, эпилептолог ООО «Медицинский центр "Неврология"», советник Уральской ассоциации эпилептологов (Екатеринбург, Россия).

Рудакова Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 3832-4770.

Шихеримов Рафиз Каирович – д.м.н., врач-невролог ФГБУ «Поликлиника № 4» Управления делами Президента Российской Федерации, врач-невролог БУЗ «Городская поликлиника № 166» ДЗМ (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 6191-5433.

Ямин Максим Анатольевич – к.м.н., руководитель Областного эпилептологического центра ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», ассистент кафедры персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия). РИНЦ SPIN-код: 3726-5656.

About the authors

Anna V. Lebedeva – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Organizational and Methodological Department of Neurology, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8712-4775>; RSCI SPIN-code: 3515-2408.

Sergey G. Burd – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Department of Epilepsy and Paroxysmal Conditions, Federal Center for Brain and Neurotechnology (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-7076>. RSCI SPIN-code: 1484-0178.

Pavel N. Vlasov – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8321-5864>; Scopus Author ID: 7101688064; RSCI SPIN-code: 9357-2284.

Natalia A. Ermolenko – Dr. Med. Sc., Chief of Chair of Neurology No. 1, Burdenko Voronezh State Medical University; Head of Neurological Department No. 2, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1 (Voronezh, Russia). RSCI SPIN-code: 8604-1145.

Irina A. Zhidkova – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Nervous Diseases, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 5498-6921. E-mail: irina.zhidkova@gmail.com.

Sergey K. Zyryanov – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Physician for Therapy, City Clinical Hospital No. 24 (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; Scopus Author ID: 35796816700; RSCI SPIN-code: 2725-9981.

Irina Yu. Kovaleva – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

David R. Naskhletashvili – MD, PhD, Senior Researcher, Neurosurgical Department, Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-9652>; RSCI SPIN-code: 3038-5710.

Natalia Yu. Perunova – Dr. Med. Sc., Neurologist, Epileptologist, Neurology Medical Center; Advisor to the Ural Association of Epileptologists (Ekaterinburg, Russia).

Irina G. Rudakova – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Neurology, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 3832-4770.

Rafiz K. Shikhkerimov – Dr. Med. Sc., Neurologist, Polyclinic No. 4, Department of Affairs of the President of the Russian Federation; Neurologist, City Polyclinic No. 166 (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 6191-5433.

Maksim A. Yamin – MD, PhD, Head of Regional Epileptology Center, Regional Consultative and Diagnostic Center; Assistant Professor, Chair of Personalized and Translational Medicine, Rostov State Medical University (Rostov-on Don, Russia). RSCI SPIN-code: 3726-5656.