

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №1

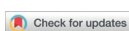


EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №1

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.



Противоэпилептические препараты в лечении структурной эпилепсии у пациентов с метастазами в головной мозг: комбинированный подход

Шершевер А.С.¹, Лаврова С.А.¹, Бенцион Д.Л.¹, Махнев В.В.¹,
Кулакова А.С.¹, Зафирова М.А.¹, Сорокова Е.В.²

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» (ул. Соболева, д. 29, Екатеринбург 620036, Россия)

² Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 40» (ул. Волгоградская, д. 189, Екатеринбург 620102, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние перампанела на динамику эпилептических припадков (ЭП) и тревожность у пациентов с метастазами в головной мозг (МГМ) и эпилептическими припадками на фоне проведения химиотерапии (ХТ), радиотерапии (РТ), радиохимиотерапии (РХТ).

Материал и методы. В проспективном клиническом исследовании приняли участие 48 пациентов с диагнозом рака легкого и 39 женщин с раком молочной железы, оперированных по поводу первичного процесса, с появившимися ЭП на фоне проведения ХТ, РТ, РХТ. При выполнении магнитно-резонансной томографии головного мозга у них были выявлены МГМ. Всем больным проводились клиничко-неврологическое обследование, электроэнцефалография. Для определения уровня тревожности использовали шкалу Бека. Решением консилиума пациентам назначался перампанел.

Результаты. Применение перампанела оказалось достоверно эффективным при различной локализации МГМ. Это клинически доказано снижением количества повторяющихся ЭП у всех пациентов с раком легкого, раком молочной железы и МГМ на 6–7-е сутки при добавлении перампанела к назначенным ранее противоэпилептическим препаратам или в монотерапии, а также достоверным уменьшением количества ЭП по сравнению с состоянием до начала терапии перампанелом ($p=0,0431$). В дальнейшем за весь период наблюдения при медиане выживаемости 8–13 мес частота ЭП сокращалась и далее оставалась постоянной. Отмечено положительное влияние перампанела на купирование тревожных расстройств от 25% до 75% как в монотерапии, так и в политерапии: явления тревожности уменьшались на фоне снижения частоты ЭП.

Заключение. Проведенное исследование в условиях реальной клинической практики позволяет рекомендовать перампанел для лечения онкологических пациентов с МГМ как с фокальными, так и с генерализованными ЭП на фоне проведения ХТ, РТ, РХТ и паллиативной помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Перампанел, рак легких, рак молочной железы, метастазы в головной мозг, структурная эпилепсия, тревожность.

Статья поступила: 05.03.2021 г.; в доработанном виде: 15.02.2022 г.; принята к печати: 21.03.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шершевер А.С., Лаврова С.А., Бенцион Д.Л., Махнев В.В., Кулакова А.С., Зафирова М.А., Сорокова Е.В. Противозепилептические препараты в лечении структурной эпилепсии у пациентов с метастазами в головной мозг: комбинированный подход. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (1): 15–27. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.065>.

Antiepileptic drugs in treating structural epilepsy of patients with metastatic brain cancer: a combination approach

Shershever A.S.¹, Lavrova S.A.¹, Bentsion D.L.¹, Makhnev V.V.¹, Kulakova A.S.¹, Zafirova M.A.¹, Sorokova E.V.²

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

² City Clinical Hospital No. 40 (189 Volgogradskaya Str., Ekaterinburg 620102, Russia)

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

SUMMARY

Objective: to study the effect of perampanel on the dynamics of epileptic seizures and anxiety in patients with brain metastases and epileptic seizures during chemotherapy (CT), radiotherapy (RT), and radiochemotherapy (RCT).

Material and methods. The prospective clinical study included 48 patients with lung cancer and 39 women with breast cancer who underwent removal of primary focus. After CT, RT or RCT epileptic seizures were registered. Brain metastases were revealed at brain magnetic resonance imaging data. All patients underwent general and neurological examination as well as electroencephalography. The level of anxiety was assessed by the Beck Anxiety Inventory. Patients were prescribed perampanel by the concilium decision.

Results. It was shown that administered perampanel was effective in any primary tumor location. The quantity of repeated epileptic seizures in all patients with lung and breast metastatic cancer was significantly decreased on Day 6–7 after adding perampanel to either earlier received antiepileptic drugs or as a monotherapy ($p=0.0431$). In the follow-up period with the median survival rate of 8–13 months, the frequency of epileptic seizures was decreased and then remained stable. Perampanel as mono- or multitherapy positively influenced on controlling anxiety disorders in 25–75% patients with brain metastases. The level of anxiety was decreased due to lowered epileptic activity.

Conclusion. Based on the study results, we could recommend administration of perampanel for the treatment of metastatic brain cancers in patients with diverse primary tumors as well as both partial and generalized epileptic seizures while applying CT, RT, RCT or palliative care.

KEYWORDS

Perampanel, lung cancer, breast cancer, brain metastases, structural epilepsy, anxiety.

Received: 05.03.2021; **in the revised form:** 15.02.2022; **accepted:** 21.03.2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Shershever A.S., Lavrova S.A., Bentsion D.L., Makhnev V.V., Kulakova A.S., Zafirova M.A., Sorokova E.V. Antiepileptic drugs in treating structural epilepsy of patients with metastatic brain cancer: a combination approach. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (1): 15–27 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.065>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Работа по изучению влияния противозепилептических препаратов (ПЭП) на динамику эпилептических припадков (ЭП) у пациентов с глиальными опухолями головного мозга после оперативного лечения на фоне проведения радиотерапии (РТ), химиотерапии (ХТ), радиохимиотерапии (РХТ) проводится в Свердловском

областном онкологическом диспансере с 2008 г. [1–5]. Лечение пациентов с метастазами в головной мозг (МГМ) и ЭП является многопрофильным и требует интеграции различных методов. В связи с этим актуальны проблемы взаимодействия при сочетании ПЭП с ХТ, РТ и РХТ. Особый интерес представляет применение новейших разработок на основе вновь синтезированных молекул, таких как перампанел, который относит-

ся к новейшим ПЭП и является первым в своем классе селективным неконкурентным антагонистом ионотропных AMPA¹-глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны нейрона – в этом состоит уникальность механизма его действия [6, 7].

На основе обобщенного российского опыта применения перампанела в повседневной клинической практике, где ретроспективно оценивались результаты его использования в качестве препарата дополнительной терапии фокальных эпилепсий [8], было решено провести исследование эффекта перампанела в политерапии с другими ПЭП и монотерапии при лечении больных с МГМ и ЭП, а также оценить качество жизни (тревожность) у таких пациентов.

Цель – изучить влияние перампанела на динамику эпилептических припадков и тревожность у пациентов с метастазами в головной мозг и эпилептическими припадками на фоне проведения химиотерапии, радиотерапии, радиохимиотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Дизайн и участники исследования / Study design and participants

В проспективном клиническом исследовании приняли участие пациенты с диагнозами рака легких и рака молочной железы, у которых после оперативного лечения основного заболевания развились ЭП, обусловленные появлением МГМ. Изучено влияние перампанела в сочетании с назначенными ранее ПЭП и в монотерапии на коррекцию ЭП и тревожные расстройства с целью оценки эффективности и безопасности данного препарата и расширения показаний к его применению на фоне ХТ, РТ, РХТ.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Использовали следующие критерии включения:

- состояние после хирургического лечения на фоне ХТ, РТ и/или РХТ рака легких или рака молочной железы;
- метастазы в головной мозг;
- структурные эпилептические припадки;
- ранее назначенные ПЭП.

Критериями исключения являлись:

- возраст младше 18 лет;
- противопоказания к назначению перампанела;
- отказ от подписания информированного согласия.

Этические аспекты / Ethical aspects

Применение перампанела в исследовании одобрено этическим комитетом ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (протокол № 4 от

26.04.2019 г.). В юридическом сопровождении пациенты заполняли информированное добровольное согласие на все виды медицинских вмешательств. Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Ведение пациентов / Patient management

С диагнозом рака легкого в исследование были отобраны 48 человек (32 мужчины и 16 женщин в возрасте от 36 до 79 лет, средний возраст $57 \pm 21,7$ года). С диагнозом рака молочной железы включены 39 женщин в возрасте от 24 до 62 лет (средний возраст $43 \pm 19,3$ года).

Пациенты находились на диспансерном лечении у врача-химиотерапевта после операции по удалению первичного онкологического процесса. С впервые возникшими ЭП или в случае учащения ЭП больных направляли на магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с контрастом. При обнаружении МГМ проводилась консультация нейрохирурга-эпилептолога для решения вопроса о возможности оперативного лечения: удаления МГМ или подбора ПЭП. В случае наличия множественных МГМ оперативное нейрохирургическое лечение не выполняли. Вопрос о локализации МГМ не ставился, т.к. было выявлено множественное поражение различных долей головного мозга. Критерием отбора был индекс Карновского: 80% – поддержание активности проходит с затруднениями, симптоматика выражена умеренно; 70% – пациент может себя обслуживать, однако при выполнении активной работы возникают определенные сложности.

Решение о тактике лечения при выявлении МГМ, включая назначение перампанела, принималось на консилиуме химиотерапевтом, радиотерапевтом, нейрохирургом-эпилептологом.

Терапия ПЭП / AEDs therapy

ПЭП, которые принимали пациенты с МГМ, были назначены неврологами по месту жительства: 28 (34%) человек принимали карбамазепин, 35 (37%) – депакин хроно, 34 (28%) ПЭП не принимали. Локализация МГМ у больных раком легкого или молочной железы и ЭП не влияла на тактику применения ПЭП для коррекции ЭП, хотя структура ЭП при добавлении перампанела к назначенным ранее ПЭП или в монотерапии упрощалась.

Методы инструментальной диагностики / Methods of instrumental diagnostics

Проводилось комплексное исследование, включая неврологическое, нейропсихологическое, электрофизиологическое (электроэнцефалография, ЭЭГ), обследование с использованием поверхностных электродов, размещенных по международной системе «10–20», на мультифункциональном нейрофизиологическом ком-

¹ AMPA (англ. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота.

плексе Nicolet, программа Bravo (Nicolet Biomedical, США). Согласно стандартизированному протоколу наблюдения за больными с МГМ выполняли МРТ головного мозга на аппарате Optima MR450w GEM 1.5 T (General Electric, США) каждый месяц на протяжении всего периода наблюдения.

Оценка уровня тревожности / Anxiety level assessment

У больных с онкологическими заболеваниями часто отмечается тревожность с последующим дополнительным ухудшением качества жизни. Мы поставили цель сравнить эффективность лечения тревожности у пациентов с МГМ и ЭП на фоне применения перампанела в сочетании с назначенными ранее ПЭП или в монотерапии. Использовали тест-шкалу Бека (англ. Beck Anxiety Inventory, BAI) – самоопросник, который заполняется без помощи специалиста и представляет собой один из инструментов ранней диагностики тревожных расстройств. Шкала подходит для обследования людей с соматической патологией (сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, онкологией и т.д.), у которых к основному заболеванию может присоединиться тревога, и тогда им показана помощь психиатра. Пациенту предоставляли инструкцию, как с помощью тест-шкалы Бека определить степень своей тревожности за последние 7 дней – изучить каждый из симптомов и отметить, насколько сильно они его беспокоили.

Статистический анализ / Statistical analysis

В ходе исследования выполняли как многофакторный анализ данных, так и анализ связи двух признаков с применением параметрических методов. Целью анализа являлось обоснование взаимосвязанности признаков, определение степени их влияния на рецидив путем оценки их значимости (по критерию Фишера). Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью лицензионного пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Клинико-неврологическое обследование / Clinical and neurological examination

Неврологическая симптоматика течения заболевания зависела от локализации МГМ. Проблемы у пациентов были связаны с речью, слухом, зрением, чувствительностью. Основные симптомы наблюдались в той стороне тела, которая противоположна месту расположения метастазов, – атаксия, при которой страдает не только мелкая моторика, но и полностью управление телом. Травмирование зрительных нервов проявляется изменением размеров зрачков, поэтому они становятся разными. Больной видит «размыто», неточно и жалуется на двоение в глазах.

Обращали на себя внимание проявления вторичного поражения МГМ, рост внутричерепного давления, провоцирующий серьезные осложнения. Сильную мигрень на начальной стадии патологии можно купировать медикаментами, но через некоторое время она становилась невыносимой вплоть до потери сознания и шока, а обычные обезболивающие были неэффективны, помогали только наркотические препараты и гормоны. Боль имела самые разные характеристики и интенсивность, но зачастую была выраженная и сильная. Отмечались тошнота, рвота, наступавшие одновременно с головной болью, зачастую утром. Больного могло внезапно вырвать, могла появиться сильная тошнота, вследствие которой сознание становилось спутанным. ЭП развивались как в начале болезни, так и при ее прогрессировании. Чаще других этому были подвержены пациенты в возрасте после 45 лет.

Анализируя анамнез, можно отметить, что начало заболевания (появление МГМ) было без симптомов или являлось случайной находкой. По нашим данным, в 100% случаев первым выявляется рак молочной железы, а МГМ проявляются через 4 года после установления диагноза. При раке легкого клиника неврологического дефицита наступает раньше, чем клиника онкологии.

МГМ проявляли себя широким спектром симптомов. В зависимости от расположения МГМ первыми симптомами были фокальные ЭП (височные, теменные, перироландовые), очаговые неврологические (гемипарезы, гемипарестезии), симптомы окклюзионной гидроцефалии, зрительные нарушения, поведенческие расстройства, указывающие на повреждение лобных долей, расстройства психики – возбуждение, спутанность сознания, депрессия, аффективная лабильность, тревожность, бессонница, судороги и т.д. Фокальные, генерализованные приступы или сочетание различных видов приступов требовали подбора ПЭП.

Динамика количества эпилептических приступов после начала терапии перампанелом / Epileptic seizures rates after the start of perampanel therapy

У всех пациентов через 6–10 сут на фоне проводимой терапии перампанелом в сочетании с другими ПЭП и в монотерапии отмечено статистически значимое уменьшение количества ЭП ($p=0,0431$). При дальнейшем наблюдении учащения ЭП не наблюдалось (рис. 1).

Оценка тревожности у пациентов с метастазами в головной мозг и эпилептическими приступами / Assessing anxiety in patients with brain metastases and epileptic seizures

На рисунке 2 представлена динамика суммарных баллов уровня тревожности у пациентов с МГМ и ЭП при добавлении к лечению перампанела. Состояние стабилизируется в период от 10 до 30 сут.

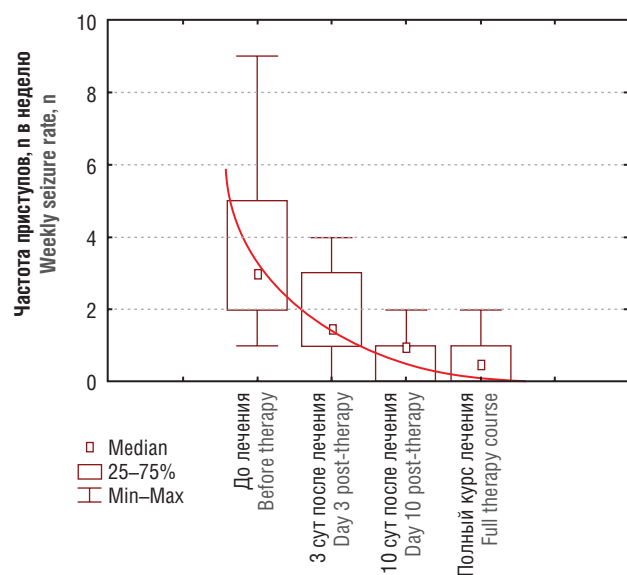
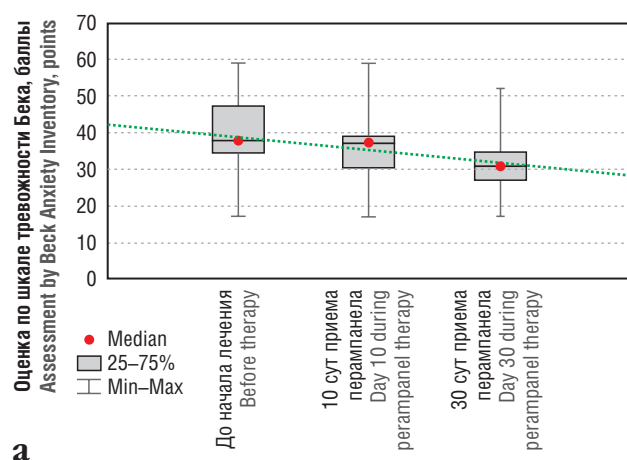


Рисунок 1. Динамика частоты приступов на фоне приема перампанела на протяжении 28 сут

Figure 1. The epileptic seizure rates during 28-day therapy with perampanel

На **рисунке 3** показан уровень тревожности у мужчин и женщин с МГМ на фоне приема перампанела в политерапии и монотерапии. Можно отметить, что на фоне уменьшения частоты повторения ЭП женщины лучше реагируют на применение препарата, чем мужчины. Чувство тревожности уменьшается у мужчин и женщин между 10-ми и 30-ми сутками, а далее остается стабильным.

Наше исследование показало, что применение перампанела уменьшает явления тревожности у онкологических больных с МГМ и ЭП при сокращении количества приступов.



a

Рисунок 3. Динамика уровня тревожности по тест-шкале Бека на фоне приема перампанела:

a – у мужчин; b – у женщин

Figure 3. Anxiety level rate by Beck Anxiety Inventory in perampanel-treated patients:

a – men; b – women

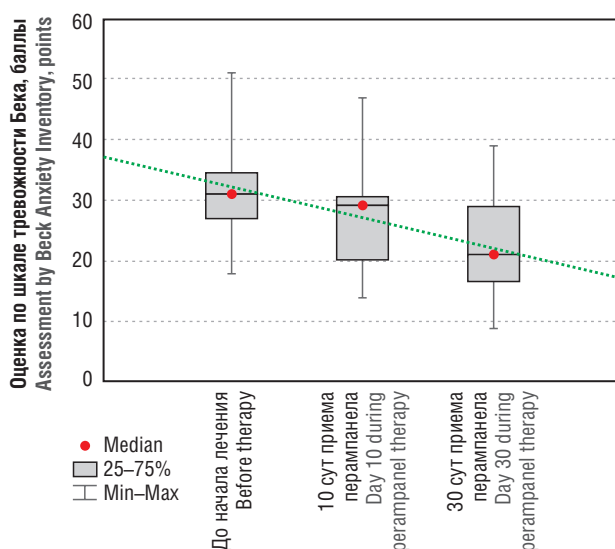


Рисунок 2. Динамика суммарных баллов уровня тревожности по тест-шкале Бека на фоне приема перампанела

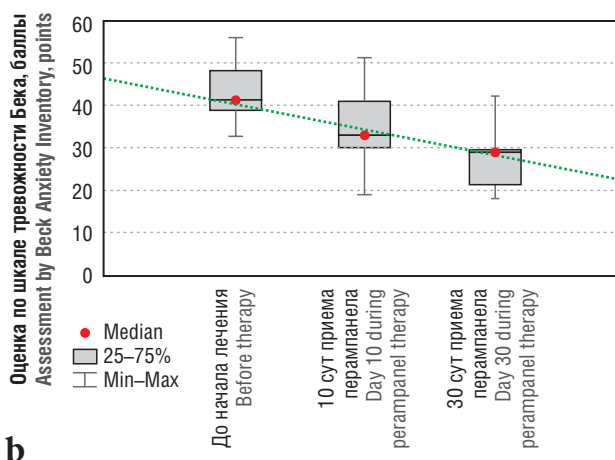
Figure 2. Total anxiety level rate by Beck Anxiety Inventory in perampanel-treated patients

Клинический случай 1 / Case report 1

Пациентка О., 63 года. Диагноз: злокачественное образование рТ1N2M1 (метастазы во 2-е ребро справа).

Анамнез

24.03.2016 г. – атипичная резекция левого легкого по поводу злокачественного образования. По данным гистологии – аденокарцинома. Назначена иммуногистохимия – периферическая ацинарная карцинома умеренной степени дифференцировки верхней доли левого легкого с метастазами в лимфатические узлы



b

аортального окна и заднего средостения. Диагноз подтвержден по данным компьютерной томографии (КТ) и рентгенографии. С учетом наличия метастатического поражения костей скелета проведена сцинтиграфия: гиперфиксация радиофармпрепарата до 200% во 2-м ребре справа и 6-м ребре слева, в области правой лобной пазухи – 230%. Для уточнения объема поражения выполнена позитронно-эмиссионная томография с КТ (ПЭТ/КТ): специфические очаги в мелких медиастинальных лимфоузлах и 2-м ребре справа с мягкотканым компонентом.

Пациентка прошла 4 курса паллиативной химиотерапии (пеметрексед/цисплатин + бисфосфонаты), а также паллиативную дистанционную лучевую терапию. По данным ПЭТ/КТ, ЧР по процессу в медиастинальных лимфоузлах, ребре справа. Госпитализирована в химиотерапевтическое отделение для продолжения паллиативной терапии. Переведена на поддерживающую терапию пеметрекседом и золендроновой кислотой. В поддерживающем режиме проведено 2 курса. Госпитализирована для продолжения поддерживающей терапии. Третий блок поддерживающей терапии пеметрекседом и золендроновой кислотой.

В сентябре 2018 г. появились жалобы на усиление общей слабости, головокружение, потери сознания, фокальные судороги в конечностях. Частота приступов до 3–6 раз в неделю – гипорефлексия, парестезии, снижение проприоцептивной, вибрационной, вкусовой чувствительности, мышечно-спастический синдром, периферическая нейропатия. ПЭП по месту жительства не назначены.

МРТ и ЭЭГ

На **рисунке 4** представлены МРТ головного мозга от 26.11.2018 г. Выявлены метастазы в теменной, височной долях слева и в костях черепа.

На **рисунке 5** приведена ЭЭГ от 09.11.2018 г., до начала лечения перампанелом. Видны умеренные диффузные

изменения биоэлектрической активности с признаками усиления синхронизирующих влияний срединно-стволовых структур, предположительно на диэнцефальном уровне. Выраженное региональное замедление в левой лобно-височной области с тенденцией к распространению по левой гемисфере в виде всплеск. Возможно, коррелирует эпилептиформной активности глубоко расположенного очага.

Терапия перампанелом

На 4-е сутки после начала приема перампанела пациентка отметила улучшение, приступы уредились. За это время отмечено два фокальных приступа – клонические подергивания в правых конечностях, которые протекали значительно легче, чем раньше. Пациентка стала спокойнее.

На **рисунке 6** представлена ЭЭГ от 16.11.2018 г., через 6 сут после начала лечения перампанелом в дозе 4 мг/сут. Наблюдаются умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности с признаками усиления синхронизирующих влияний срединно-стволовых структур. Региональное замедление в левой лобно-височной области с распространением в контралатеральную область. Эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Учитывая уменьшение количества повторяющихся приступов, доза перампанела увеличена до 6 мг/сут. При наблюдении за пациенткой еще в течение 10 сут отмечено, что частота приступов сократилась до 1 раза в неделю, приступы проходят легко. Родственники сообщили, что значительно уменьшилась тревожность.

При записи ЭЭГ через 16 сут лечения перампанелом в дозе 6 мг/сут (**рис. 7**) от 26.11.18 г. отмечены небольшие диффузные изменения биоэлектрической активности с признаками усиления синхронизирующих влияний срединно-стволовых структур. Эпилептиформная активность не регистрируется. Региональное замедление в левой лобной области. По сравнению

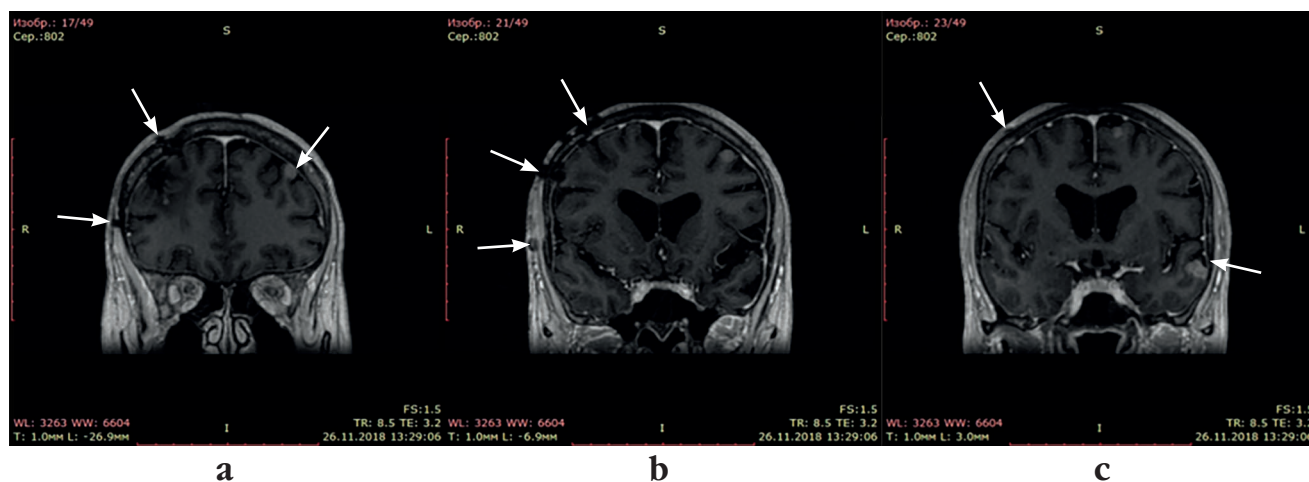


Рисунок 4. Пациентка О. (63 года). Магнитно-резонансные томограммы головного мозга от 26.11.2018 г. (а–с). Стрелками указаны метастазы в левой теменной, височной долях и костях черепа

Figure 4. Patient O. (63 years old). Brain magnetic resonance images dated of 26.11.2018 (a–c). Arrows denote metastases in the left parietal and temporal lobes as well as cranial bone

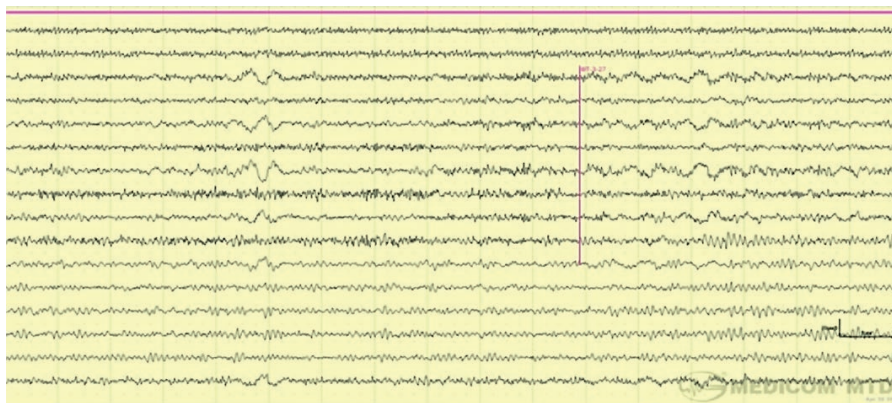


Рисунок 5. Электроэнцефалограмма пациентки О. (63 года) от 09.11.18 г., до начала лечения перампанелом. Умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности с признаками усиления синхронизирующих влияний срединно-стволовых структур, предположительно на диэнцефальном уровне. Выраженное региональное замедление в левой лобно-височной области с тенденцией к распространению по левой гемисфере в виде вспышек. Возможно, коррелирует эпилептиформной активности глубоко расположенного очага

Figure 5. Patient O. (63 years old) electroencephalogram dated of 09.11.2018, before treatment with perampanel: moderate diffuse changes in the bioelectrical activity with signs of enhanced synchronizing effects of the mid-stem structures putatively at the diencephalic level. Pronounced regional slowdown in the left frontal-temporal lobe tended to extend paroxysmal activity in the left hemisphere. Possibly acting as a correlate for epileptiform activity in the deeply located focus

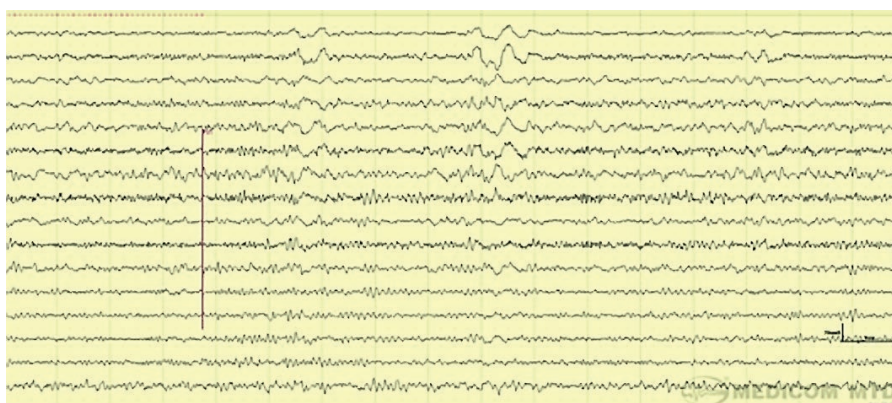


Рисунок 6. Электроэнцефалограмма пациентки О. (63 года) от 16.11.18 г., через 6 сут после начала лечения перампанелом в дозе 4 мг/сут. Отмечены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности с признаками усиления синхронизирующих влияний срединно-стволовых структур. Эпилептиформная активность не зарегистрирована

Figure 6. Patient O. (63 years old) electroencephalogram dated of 16.11.2018, 6 days after treatment with 4 mg perampanel: moderate diffuse changes of the bioelectrical activity with signs of enhanced synchronizing effects of the mid-stem structures. Electrical activity was not registered

с ЭЭГ от 16.11.2018 г. наблюдается явная положительная динамика в виде уменьшения очаговых изменений, срединно-стволовых дисфункций.

До начала применения перампанела пациентке рекомендовали определить степень своей тревожности с помощью шкалы Бека. Суммарный балл по тесту составил 59 (очень высокий уровень тревожности). Через 7 сут после начала приема препарата суммарный балл по тесту – 23 (выраженная степень тревожности), через 30 сут – 18 (незначительный уровень тревожности).

Вывод

У пациентки с генерализованной формой рака и появлением ЭП на фоне сложного лечения (ХТ, РТ, РХТ)

был применен перампанел в виде монотерапии. Ухудшения состояния не отмечено. Достигнут положительный результат в виде урежения ЭП и уменьшения чувства тревожности.

Клинический случай 2 / Case report 2

Пациентка Н., 57 лет. Диагноз: злокачественное новообразование правой молочной железы pT2 NO MO.

Анамнез

Мастэктомия по Маддену справа 02.04.2017 г. + гормонотерапия тамоксифеном. В июне 2019 г. смена на анастрозол, в сентябре 2019 г. добавлен бусерилин.

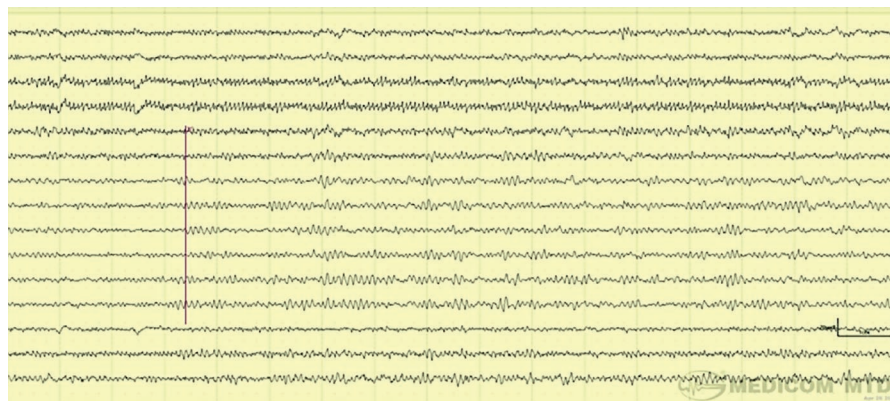


Рисунок 7. Электроэнцефалограмма пациентки О. (63 года) от 26.11.18 г. Наблюдается явная положительная динамика в виде уменьшения очаговых изменений, срединно-стволовых дисфункций

Figure 7. Patient O. (63 years old) electroencephalogram dated of 26.11.2018: clear positive dynamics revealed as reduced focal changes and decreased mid-brain dysfunctions

В январе 2021 г. пациентка отметила, что появились подергивания в правых конечностях с неприятными ощущениями в лице 2–3 раза в неделю. Постепенно эти состояния стали учащаться до ежедневных. Появилась слабость в правой ноге, нарушение походки. Со слов родственников, больная стала более тревожна. Обратилась к неврологу по месту жительства. В мае 2021 г. назначен карbamазепин в дозе 400 мг/сут. Частота приступов сохранялась до 4–5 раз в неделю или сериями. В июле невролог увеличил карbamазепин до 800 мг/сут, отмечено небольшое уменьшение серийных пароксизмов до 4 раз в неделю.

При плановом осмотре химиотерапевтом в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», учитывая появление очаговой неврологической симптоматики и ЭП, пациентка направлена на консультацию к нейрохирургу-эпилептологу для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения.

ЗЭГ и МРТ

На **рисунке 8** представлена ЭЭГ от 04.08.2021 г. Видны диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с умеренным преобладанием тета-волн. Регистрируется региональная эпилептиформная активность во время бодрствования (гипервентиляция) и поверхностного сна в виде всплеск острых альфа- и тета-волн высокой амплитуды в лобно-височных отделах мозга с амплитудным преобладанием справа.

На **рисунке 9** приведены МРТ головного мозга. Выявлено вторичное злокачественное новообразование головного мозга, поражение правого и левого полушарий.

Терапия перампанелом

Проведен консилиум в составе нейрохирурга-эпилептолога, химиотерапевта, лучевого терапевта. Учитывая множественные МГМ, нейрохирургическое лечение, лучевая терапия не показана. Симптоматическая терапия, подбор ПЭП. Решено не отменять карbamазепин в дозе 800 мг/сут, добавить перампанел в дозе 4 мг/сут.

Через 10 сут проведен осмотр нейрохирургом-эпилептологом. Состояние улучшилось, приступы уредились до 3 в неделю. Пациентка стала спокойнее.

На **рисунке 10** представлена ЭЭГ от 15.08.2021 г., через 10 сут после начала приема перампанела в дозе 4 мг/сут. Отмечены диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Эпилептиформная активность во время бодрствования и поверхностного сна не регистрируется, отдельные острые альфа-волны

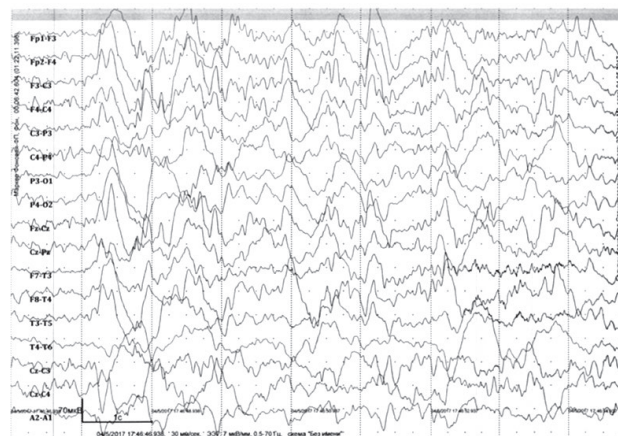


Рисунок 8. Электроэнцефалограмма пациентки Н. (57 лет) от 04.08.2021 г., до начала лечения перампанелом. Регистрируется региональная эпилептиформная активность во время бодрствования (гипервентиляция) и поверхностного сна в виде всплеск острых альфа- и тета-волн высокой амплитуды в лобно-височных отделах мозга с амплитудным преобладанием справа

Figure 8. Patient N. (57 years old) electroencephalogram dated of 04.08.2021 (before perampanel therapy): regional electrical activity was registered during the arousal period (hyperventilation) and superficial sleep in the episodes of high amplitude alpha- and theta-waves in the frontal and temporal lobes prevailing in the right hemisphere

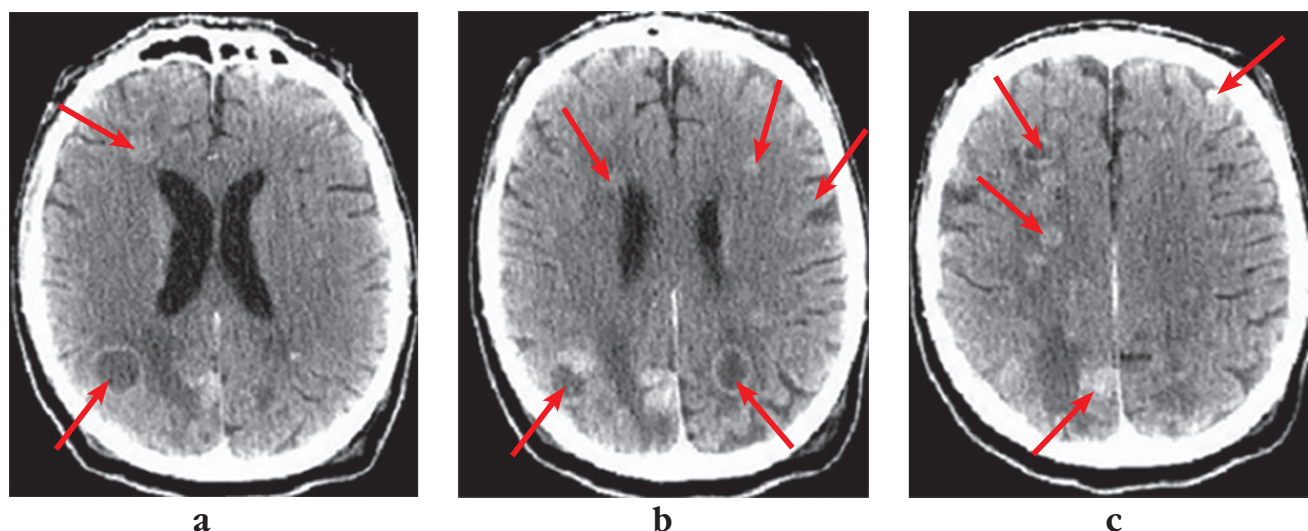


Рисунок 9. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга пациентки Н. (57 лет) (а–с). Множественные метастазы в головном мозге (стрелки)

Figure 9. Patient N. (57 years old) (a–c). Brain magnetic resonance images: multiple brain metastases (arrows)

в правых заднелобно-височных отделах мозга во 2-ю стадию сна, положительная динамика в виде значительного уменьшения индекса эпилептиформной активности. Пароксизмальных явлений во время сна и бодрствования не зарегистрировано.

Через 30 сут после добавления перампанела вновь проведен осмотр нейрохирургом-эпилептологом. Пациентка продолжает прием карбамазепина в дозе 800 мг/сут, перампанела – в дозе 4 мг/сут. Состояние средней тяжести: несколько оглушена, приступы 2–3 раза в неделю, правосторонний гемипарез умеренно выражен. Со слов родственников, тревожность очень умеренная.

На **рисунке 11** представлена ЭЭГ от 17.09.2021 г., записанная через 30 сут после начала приема перампанела. Отмечены умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Эпилептиформная активность во время бодрствования и поверхностного сна не регистрируется, отдельные острые альфа-волны в правых заднелобно-височных отделах мозга во 2-ю стадию сна, положительная динамика в виде значительного уменьшения индекса эпилептиформной активности. Пароксизмальных явлений во время сна и бодрствования не зарегистрировано.

Учитывая уменьшение частоты ЭП и результаты ЭЭГ на фоне проводимой терапии, решено увеличить дозу перампанела до 6 мг/сут.

Через 17 сут после увеличения дозы перампанела остается состояние средней тяжести: приступы 1–2 в неделю, структура приступа прежняя, но проходит он легко, чувство тревожности на прежнем уровне.

На **рисунке 12** представлена ЭЭГ от 07.10.2021 г., на которой видны умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с незначительным преобладанием тета-волн в правых височных отделах мозга. Эпилептиформная активность во время бодрствования не регистрируется, сон модулирован по фазам, транзи-

ты сна регистрируются в достаточном количестве, полирегиональная эпилептиформная активность в виде комплексов острых волн в лобно-передневисочных отделах мозга справа, периодически с переходом на правое по-

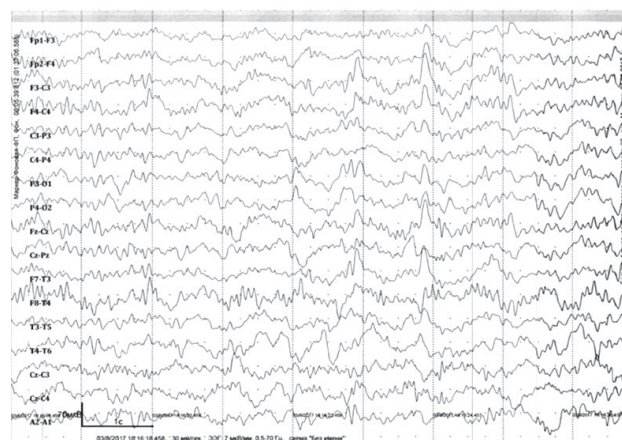


Рисунок 10. Электроэнцефалограмма пациентки Н. (57 лет) от 15.08.2021 г., через 10 сут после начала приема перампанела в дозе 4 мг/сут. Умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Эпилептиформная активность во время бодрствования и поверхностного сна не регистрируется. Положительная динамика в виде значительного уменьшения индекса эпилептиформной активности по сравнению с 04.08.2021 г.

Figure 10. Patient N. (57 years old) electroencephalogram dated of 15.08.2021, 10 days after treatment with 4 mg perampanel: moderate diffuse changes in the bioelectrical brain activity. Epileptiform activity during the arousal period and superficial sleep was not registered. Positive dynamics with substantially decreased epileptiform activity index while comparing with those dated of 04.08.2021

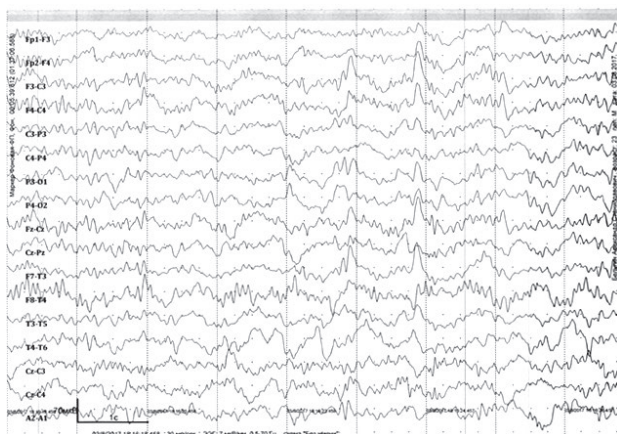


Рисунок 11. Электроэнцефалограмма пациентки Н. (57 лет) от 17.09.2021 г. Умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Эпилептиформная активность во время бодрствования и поверхностного сна не регистрируется, отдельные острые альфа-волны в правых заднелобно-височных отделах мозга во 2-ю стадию сна, положительная динамика в виде значительного уменьшения индекса эпилептиформной активности

Figure 11. Patient N. (57 years old) electroencephalogram dated of 17.09.2021: moderate diffuse changes in the bioelectrical brain activity. Epileptiform activity during the arousal period and superficial sleep were not registered. Some sharp alpha-waves in the right posterior frontal and temporal lobes in the 2nd phase of sleep. Positive dynamics with markedly decreased epileptiform activity index

лушарие невысокого индекса, пароксизмальных явлений во время сна и бодрствования не отмечено.

До начала применения перампанела суммарный балл по шкале Бека составил 84 (очень высокий уровень тревожности). Через 10 сут после начала приема препарата суммарный балл по тесту – 63 (очень высокий), через 30 сут – 19 (незначительный уровень тревожности).

Вывод

При наблюдении за пациенткой Н. 57 лет с раком молочной железы и МГМ мы не стали отменять назначенную ранее терапию карбамазепином, учитывая почти ежедневные ЭП, а начали постепенно увеличивать дозу перампанела. При приеме препарата в дозе 6 мг/сут получен хороший эффект – сокращение частоты ЭП до 1–2 раз в неделю, уменьшение чувства тревожности. Тревожность снижается между 10-ми и 30-ми сутками на фоне добавления перампанела и сокращения частоты ЭП. Расценить жалобы пациентки (нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, головокружение, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, нарушение мнестической функции речи, психомоторная гиперактивность, потеря вкусовой чувствительности, ощущение жжения в руках, ногах) как нежелательные явления на фоне добавления к лечению перампанела неактуально в связи с генерализованной формой онкологического заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

По данным регионального канцер-регистра Свердловской обл. и наших работ, медиана общей выживаемости у пациентов с МГМ составила 8–13 мес [9–12].

У пациентов с раком легкого и молочной железы, у которых были выявлены МГМ и ЭП, требовался подбор ПЭП для коррекции ЭП в момент проведения ХТ, РТ, РХТ. Симптоматическое лечение больных с МГМ с применением ПЭП такое же, как и для генерализованных и фокальных приступов, с учетом того, что причиной является множественное поражение различных областей головного мозга. Лечение приступов, связанных с МГМ, имеет некоторые особенности: рецидив после первого судорожного приступа, резистентность к терапии, чувствительность к нежелательным явлениям ПЭП, прогрессирование заболевания и изменение кли-

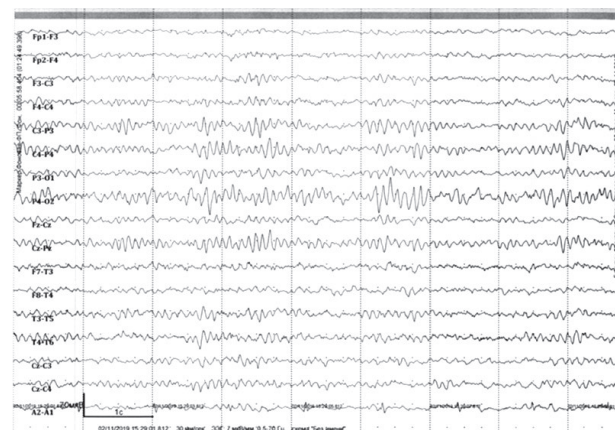


Рисунок 12. Электроэнцефалограмма пациентки Н. (57 лет) от 07.10.2021 г. Видны умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с незначительным преобладанием тета-волн в правых височных отделах мозга, эпилептиформная активность во время бодрствования не регистрируется, сон модулирован по фазам, транзиты сна регистрируются в достаточном количестве, наблюдается полирегиональная эпилептиформная активность в виде комплексов острых волн в лобно-передневисочных отделах мозга справа, периодически с переходом на правое полушарие невысокого индекса. Пароксизмальных явлений во время сна и бодрствования не отмечено

Figure 12. Patient N. (57 years old) electroencephalogram dated of 07.10.2021: moderate diffuse changes in the bioelectrical brain activity with minor theta-waves prevalence in the right temporal lobe. No epileptiform activity during the arousal period was registered. The sleep was clearly divided into phases, sufficient number of sleep transits was recorded. Multiregional epileptiform activity was found in the right frontal and anterior temporal lobes with temporary activity in the right hemisphere with insignificant index. Paroxysmal activity in the periods of the sleep and arousal was not recorded

нического ответа, взаимодействие между ПЭП и противоопухолевыми препаратами. Достичь полного контроля приступов удается редко.

По данным крупных контролируемых исследований, в настоящее время доказательная база эффективности и безопасности ПЭП у пациентов с фокальными приступами, связанными с опухолями головного мозга, ограничена [13–15]. Очень мало работ по применению ПЭП у больных с МГМ. Учитывая особенности перампанела [6–8], указанные выше, мы остановили выбор на этом препарате.

Судорожные приступы развиваются у 13% пациентов с МГМ [15–18]. Послеоперационную профилактику у больных с супратенториальными опухолями головного мозга и отсутствием судорожных приступов 63% нейрохирургов почти всегда проводят, назначая ПЭП [15, 19, 20]. Качественно новый механизм перампанела, не похожий ни на один из ранее существовавших, позволяет рассчитывать на клинический эффект при добавлении его к любой исходной терапии у онкологических больных с МГМ и ЭП [8].

Опубликованные ранее данные по применению перампанела у российских пациентов являлись частью международного исследования [21, 22]. В литературе нет четкого указания на то, как использовать этот препарат у больных с МГМ. МГМ может быть эпилептогенной тканью в связи с изменением баланса нейротрансмиттеров, таких как гамма-аминомасляная кислота и глутамат. Рецепторы к этим нейротрансмиттерам могут экспрессироваться в большей или меньшей степени (нарушения сигналов возбуждения и ингибирования). Компрессия МГМ перитуморального микроокружения приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера, ишемии, гипоксии, ацидозу с привлечением иммунных клеток и выделением цитокинов (воспаление). Некоторые исследователи пытались оценить влияние ПЭП (вальпроевой кислоты, леветирацетама и др.) на злокачественные опухоли головного мозга, но результаты противоречивы и ненадежны [23]. F. Lange et al. [24] проанализировали эффекты карбамазепина, леветирацетама, перампанела и вальпроевой кислоты на клеточные линии глиобластомы и метастазов в головном мозге *in vitro* при воздействии различных доз препаратов. Для исследования были взяты клетки глиобластомы от 4 пациентов и клетки метастазов (легкие и желудочно-кишечный тракт) в головном мозге от 3 пациентов (всего 7 образцов). Авторы заключили, что перампанел демонстрирует антипролиферативное действие во всех клеточных линиях независимо от типов опухолевых клеток [24].

В тех случаях, когда пациенты принимали назначенные ранее ПЭП (карбамазепин в дозе от 200–400 мг/сут, депакин хроно в дозе 1000–1500 мг/сут) без эффекта, мы их не отменяли, учитывая высокую частоту ЭП. Начинали перампанел с добавления 2 мг/сут. Титрование проводили каждые 3–4 дня, т.к. требовалось быстрое

достижение эффекта, учитывая особенности течения заболевания у пациентов с МГМ. Если доза перампанела 2 мг/сут оказывала хорошее влияние на частоту ЭП, мы ее не увеличивали. В тех случаях, когда частота ЭП уменьшалась незначительно, дозу увеличивали до 4 или 6 мг/сут. ЭП урежались, упрощалась их структура. Перампанел при добавлении в дозах 2–4 мг/сут к карбамазепину или депакину хроно хорошо переносится пациентами с ЭП, ассоциированной с МГМ. Сокращение ЭП на 30–75% отмечено у 70% больных, у остальных – на 10–17%.

У 34 (28%) пациентов с МГМ и ЭП, которым не были назначены ПЭП, лечение перампанелом начинали с монотерапии – 2 мг/сут. Через 4 сут в зависимости от состояния больного прибавляли дозу до 4 мг/сут. В некоторых случаях дозу увеличивали до 6 мг/сут. Пациентам нравилось принимать препарат 1 раз в сутки, они не отмечали ухудшения состояния, если забывали его принять. Клинический эффект отмечался в течение первых 6–8 сут в виде уменьшения количества припадков на 15–25%, в последующие 10–30 сут происходило упрощение структуры приступа.

У больных с локализацией метастаза в височной доле исчезала вегетативно-висцеральная абдоминальная аура, уменьшалась частота внезапной приостановки двигательной активности, замирания, «височных синкоп», сокращались пароксизмальная сенсорная афазия, вторичная генерализация. Снижалось чувство тревожности. У пациентов с локализацией процесса в лобной доле сокращалось количество клонических судорог лица, руки, ноги, а также гемиклонических пароксизмов. Уменьшалось чувство тревожности.

Учитывая характер заболевания с МГМ, мы не ставили задачу добиться ремиссии ЭП. Даже сокращение частоты приступов на 25–30% оказывало хорошее действие на этих больных. Отмечено положительное влияние перампанела на купирование тревожных расстройств от 25% до 75% (см. рис. 2, 3). Применение препарата оказалось достоверно эффективным во всех возрастных группах при различной локализации МГМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Структурная эпилепсия, возникающая у пациентов с раком легких или молочной железы и МГМ, трудно поддается лечению и часто резистентна к ПЭП. Урежение ЭП достигается при добавлении перампанела в политерапии и монотерапии через 4–6 сут от начала его использования. Положительное влияние данного препарата на купирование тревожных расстройств отмечается у всех обследованных пациентов в период от 10 до 30 сут и составляет от 25% до 75%. Перампанел можно рекомендовать для лечения больных с МГМ и ЭП (как парциальных, так и генерализованных) на фоне проведения ХТ, РТ, РХТ или паллиативной помощи.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Шершевер А.С., Лаврова С.А., Сорокова Е.В. и др. Левитирацетам в коррекции эпилептических припадков у больных с глиомами полушарий большого мозга после хирургического лечения во время проведения лучевой терапии. В кн.: Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». СПб.; 2008: 306 с.
2. Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., Лаврова С.А., Сорокова Е.В. Использование кеппры у больных с опухолями головного мозга и эпилептическими припадками после хирургического лечения во время проведения лучевой терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008; 108 (10): 31–6.
3. Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., Лаврова С.А. и др. Применение вальпроевой кислоты для внутривенного введения у больных с глиальными опухолями головного мозга после оперативного лечения на фоне проведения лучевой терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11 (3): 278–84. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.3.278-284>.
4. Shershever A., et al. Outcomes of perampanel therapy in patients with symptomatic epilepsy and a background of glial brain tumors. 13th European Congress on Epileptology (ECE). 2018: 600.
5. Shershever A.S., Perunova N.Yu., Sorokova E.V., et al. Outcomes of perampanel monotherapy in patients with epilepsy associated with glial tumors of the brain. 13th European Congress on Epileptology (ECE). 2018: 441.
6. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011; 11 (2): 56–63. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-11.2.56>.
7. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52 (7): 1331–40. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03109.x>.
8. Карлов В.А., Беляев О.В., Власов П.Н. и др. Российский опыт применения перампанела в повседневной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; S1: 11–7. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17>.
9. Ефремов С.А., Груздева Е.А., Петкау В.В. Информатизация онкологической службы в регионе: система поддержки работы онкологической службы. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2020; 3: 31–5. <https://doi.org/10.29188/2542-2413-2020-6-3-31-35>.
10. Бирюков П.И., Филимонова П.А., Шершевер А.С. Особенности течения метастатических опухолей головного мозга в зависимости от локализации первичного очага и гистологической картины. В кн.: Поленовские чтения 11–12 ноября 2020 г.: сборник материалов. СПб.; 2020: 207.
11. Ершова М.М., Петкау В.В., Замятин А.В. и др. Частота встречаемости и влияния на общую выживаемость молекулярно-биологических подтипов у больных с метастатическим раком молочной железы в Свердловской области. *Уральский медицинский журнал*. 2020; 2: 21–5. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.02.06>.
12. Руденко М.С., Елишев В.Г., Елисеева А.П. Хирургия немелкоклеточного рака легкого как этап комбинированного лечения. *Уральский медицинский журнал*. 2020; 2: 76–8. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.02.19>.
13. Wyllie E., Cascino G.D., Gidal B.E., Goodkin H.P. (Eds.) Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice. 5th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. French J.A., Krauss G.L., Biton V., et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012; 79 (6): 589–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182635735>.
15. Grisold W., Heimans J.J., Postma T.J., et al. The position of the neurologist in neuro-oncology. *Eur J Neurol*. 2002; 9 (3): 201–5. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00411.x>.
16. Van Breenen 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).
17. Hamilton W., Kernick D. Clinical features of primary brain tumours: a case-control study using electronic primary care records. *Br J Gen Pract*. 2007; 57 (542): 695–9.
18. 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>.
19. Коновалов А.Н., Потапов С.А., Лошаков В.А. и др. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых. М.; 2005: 29.
20. Pourzitaki C., Tsaousi G., Apostolidou E., et al. Efficacy and safety of prophylactic levetiracetam in supratentorial brain tumour surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82 (1): 315–25. <https://doi.org/10.1111/bcp.12926>.
21. Белоусова Е.Д. Эффективность и переносимость перампанела в качестве дополнительного препарата у подростков с резистентной парциальной эпилепсией: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Российской Федерации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (1): 27–33.
22. Власов П.Н. Эффективность и переносимость: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого и продленного открытого исследования оценки долговременной безопасности и эффективности перампанела в РФ. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6 (5): 10–2.
23. Cucchiara F., Pasqualetti F., Giorgi F.S., et al. Epileptogenesis and oncogenesis: an antineoplastic role for antiepileptic drugs in brain tumours? *Pharmacol Res*. 2020; 156: 104786. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104786>.
24. Lange F., Weßlau K., Porath K., et al. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro. *PLoS One*. 2019; 14 (2): e0211644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211644>.

REFERENCES:

1. Shershever A.S., Lavrova S.A., Sorokova E.V., et al. Levetiracetam in the correction of epileptic seizures in patients with cerebral hemispheric gliomas after surgical treatment during radiation therapy. In: Abstracts of the All-Russian Scientific and Practical Conference "Polenov Readings". Saint Petersburg; 2008: 306 pp. (in Russ.).
2. Shershever A.S., Bentsion D.L., Lavrova S.A., Sorokova E.V. Use of keppra during the radiotherapy in patients with brain tumors and epileptic seizures after surgical treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008; 108 (10): 31–6 (in Russ.).
3. Shershever A.S., Benzion D.L., Lavrova S.A., et al. The use of intravenous valproic acid in patients with epileptic seizures developing during radiation therapy following glial tumor surgery. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2019; 11 (3): 278–84 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.3.278-284>.
4. Shershever A., et al. Outcomes of perampanel therapy in patients with symptomatic epilepsy and a background of glial brain tumors. 13th European Congress on Epileptology (ECE). 2018: 600.
5. Shershever A.S., Perunova N.Yu., Sorokova E.V., et al. Outcomes of perampanel monotherapy in patients with epilepsy associated with glial tumors of the brain. 13th European Congress on Epileptology (ECE). 2018: 441.
6. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011; 11 (2): 56–63. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-11.2.56>.
7. Hanada T., Hashizume Y., Tokuhara N., et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52 (7): 1331–40. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03109.x>.
8. Karlov V.A., Belyaev O.V., Vlasov P.N., et al. Russian experience with

- perampanel in routine clinical practice. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; S1: 11–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-11-17>.
9. Efremov S.A., Gruzdeva E.A., Petkau V.V. Regional oncological service informatization: work support system of the oncological service. *Journal of Telemedicine and E-Health*. 2020; 3: 31–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.29188/2542-2413-2020-6-3-31-35>.
 10. Biryukov P.I., Filimonova P.A., Shershever A.S. Features of the course of metastatic brain tumors depending on the localization of the primary focus and histological picture. In: *Polenov Readings*, November 11–12, 2020: collection of materials. Saint Petersburg; 2020: 207 (in Russ.).
 11. Ershova M.M., Petkau V.V., Zamyatin A.V., et al. The frequency and influence on common survivability of molecular and biological subtypes in patients with metastatic breast cancer in the Sverdlovsk Region. *Ural Medical Journal*. 2020; 2: 21–5 (in Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.02.06>.
 12. Rudenko M.S., Elishev V.G., Eliseeva A.P. Surgery of non-small cell lung cancer as a stage of combined treatment. *Ural Medical Journal*. 2020; 2: 76–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.02.19>.
 13. Wyllie E., Cascino G.D., Gidal B.E., Goodkin H.P. (Eds.) *Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice*. 5th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
 14. French J.A., Krauss G.L., Biton V., et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012; 79 (6): 589–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182635735>.
 15. Grisold W., Heimans J.J., Postma T.J., et al. The position of the neurologist in neuro-oncology. *Eur J Neurol*. 2002; 9 (3): 201–5. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00411.x>.
 16. 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).
 17. Hamilton W., Kernick D. Clinical features of primary brain tumours: a case-control study using electronic primary care records. *Br J Gen Pract*. 2007; 57 (542): 695–9.
 18. 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>.
 19. Konovalov A.N., Potapov S.A., Loshakov V.A., et al. Standards, recommendations and options in the treatment of glial brain tumors in adults. Moscow; 2005: 29 (in Russ.).
 20. Pourzitaki C., Tsaousi G., Apostolidou E., et al. Efficacy and safety of prophylactic levetiracetam in supratentorial brain tumour surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82 (1): 315–25. <https://doi.org/10.1111/bcp.12926>.
 21. Belousova E.D. Efficacy and tolerability of perampanel as additional drug of teenagers with drug-resistant partial epilepsy: results of a randomized double-blind placebo-controlled study conducted in the Russian Federation. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2014; 6 (1): 27–33 (in Russ.).
 22. Vlasov P.N. Efficacy and tolerability: results of a double-blind placebo-controlled and extended open-label study evaluating the long-term safety and efficacy of perampanel in the Russian Federation. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2014; 6 (5): 10–2 (in Russ.).
 23. Cucchiara F., Pasqualetti F., Giorgi F.S., et al. Epileptogenesis and oncogenesis: an antineoplastic role for antiepileptic drugs in brain tumours? *Pharmacol Res*. 2020; 156: 104786. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104786>.
 24. Lange F., Weßlau K., Porath K., et al. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro. *PLoS One*. 2019; 14 (2): e0211644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211644>.

Сведения об авторах

Шершевер Александр Сергеевич – д.м.н., профессор, заместитель главного врача по научной работе ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>; РИНЦ SPIN-код: 2624-1048. E-mail: shershever@mail.ru.

Лаврова Светлана Аркадьевна – к.м.н., врач функциональной диагностики ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия).

Бенцион Дмитрий Львович – к.м.н., врач-онколог, радиолог ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия).

Махнев Владислав Валериевич – к.м.н., врач-радиотерапевт ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия).

Кулакова Анастасия Сергеевна – врач-радиотерапевт, заведующая первым радиологическим отделением ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия).

Зафировва Марина Ахилесовна – заведующая химиотерапевтической службой ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия).

Сорокова Елена Вадимовна – врач-невролог, эпилептолог ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40» (Екатеринбург, Россия).

About the authors

Alexander S. Shershever – Dr. Med. Sc., Professor, Deputy Chief Physician for Scientific Work, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary (Ekaterinburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>; RSCI SPIN-code: 2624-1048. E-mail: shershever@mail.ru.

Svetlana A. Lavrova – MD, PhD, Functional Diagnostician, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary (Ekaterinburg, Russia).

Dmitry L. Bentsion – MD, PhD, Oncologist, Radiologist, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary (Ekaterinburg, Russia).

Vladislav V. Makhnev – MD, PhD, Radiotherapist, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary (Ekaterinburg, Russia).

Anastasia S. Kulakova – Radiotherapist, Head of the First Radiology Department, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary (Ekaterinburg, Russia).

Marina A. Zafirova – Head of Chemotherapeutic Service, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary (Ekaterinburg, Russia).

Elena V. Sorokova – Neurologist, Epileptologist, City Clinical Hospital No. 40 (Ekaterinburg, Russia).