МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Володимир СМОЛАНКА
Тарас СТУДЕНЯК
Михайло ОРОС
Андрій СМОЛАНКА

ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Видавництво Ґражда
Ужгород, 2019

Смоланка В. І., Орос М. М., Смоланка А. В., Студеняк Т. О.

Принципи лікування епілептичних нападів у пацієнтів з пухлинами головного мозку: Навчально-методичний посібник. – Ужгород: Ґражда, 2019. – 24 с.

Методичка описує принципи лікування епілептичних нападів у пацієнтів з пухлинами головного мозку

Для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації, лікарів інтернів, сімейних лікарів, лікарів неврологів, лікарів нейрохірургів.

Автори: д.м.н., проф. Смоланка В. І., д.м.н., доц. Орос М. М.,
к.м.н., доц. Смоланка А. В., асистент Студеняк Т. О.

Рецензенти:

Пулик О. Р., *доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри нейрореабілітації із курсами медичної психології, пульмонології та фтізіатрії факультету післядипломної освіти та до університетської підготовки УжНУ;*

Булеца Б. А., *доктор мед. наук, професор кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету УжНУ.*

Затверджено на засіданні кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету УжНУ, проткол №2 від 18 вересня 2019 року.

Затверджено на засіданні Вченої ради медичного факультету УжНУ, протокол №1 від 25 вересня 2019 року.

Затверджено та рекомендовано до друку на засіданні кафедри неврології, нейрохірургії і психіатрії, протокол № від р.

Затверджено і рекомендовано до друку рішенням Вченої Ради медичного факультету УжНУ, протокол № 8 від р.

© Смоланка В. І., Орос М. М.,
Смоланка А. В., Студеняк Т. О., 2019.

ЗМІСТ

ВСТУП 4

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ 4

АКТУАЛЬНІСТЬ 5

КОЛИ СЛІД ПОЧИНАТИ ТЕРАПІЮ
АНТИКОНВУЛЬСАНТАМИ? 5

ЯКІ ФАКТОРИ ВПЛИВАЮТЬ
НА ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО АНТИКОНВУЛЬСАНТУ? 7

НАСКІЛЬКИ ЛІКУВАННЯ ЕФЕКТИВНЕ? 8

ЯКА ПОШИРЕНІСТЬ ТА ВИРАЖЕНІСТЬ
ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ? 10

ЯКА Є МІЖМЕДИКАМЕНТОЗНА ВЗАЄМОДІЯ
ТА ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ
ПРИ ОТРИМАННІ ХІМІОТЕРАПІЇ? 11

ЯК ЗДІЙСНЮЄТЬСЯ ВИБІР ІНІЦІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ? 15

ЯКА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ
ІЗ НЕУСПІШНОЮ ПЕРШОЮ СПРОБОЮ
ПРИЗНАЧЕННЯ ПЕП? 18

ЧИ МОЖНА ВІДМІНЯТИ ПЕП
У ПАЦІЄНТІВ, В ЯКИХ ПРОЙШЛИ НАПАДИ? 19

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 22

ВСТУП

Епілепсія – це хронічне захворювання головного мозку, яке характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробіологічними, когнітивними та соціальними наслідками цього стану.

Причини епілепсії можуть бути різноманітними. Це може бути генетична патологія або, наприклад, структурне ураження нервової системи. Зокрема, пухлини головного мозку часто можуть викликати епілептичні напади. Нерідко епілептичні напади є першим клінічним проявом пухлини головного мозку. Часто в цій ситуації не до кінця зрозуміло хто має лікувати епілептичні напади – нейрохірург чи невролог? Також наявний ряд особливостей щодо лікування епілептичних нападів у цих випадках.

В цих методичних розробках наведені основні принципи лікування епілептичних нападів у пацієнтів з пухлинами головного мозку.

ПЕРЕЛІК СКРОЧЕНЬ

ЕЕГ – електроецефалографія
ПЕП – протиепілептичні препарати
МРТ – магнітно-резонансна томографія
СКТ – спіральна комп’ютерна томографія

АКТУАЛЬНІСТЬ

Від 30% до 50% пацієнтів з пухлинами головного мозку, першим клінічним синдромом захворювання мають судоми. Ще у 30% пацієнтів судоми виникнуть пізніше. (Van Breemen et al., 2007). Тактика ведення судом у пацієнтів з пухлинами головного мозку потребує урахування ряду клінічних факторів: 1) Високий ризик повтору судом після першого нападу; 2) Більш висока частота розвитку побічних дій від протиепілептичних препаратів (ПЕП); 3) Зміни в клінічній відповіді на лікування в залежності від перебігу основного захворювання; 4) Можливі між медикаментозні взаємодії між ПЕП та препаратами хіміотерапії.

Нижче наведені відповіді на найбільш важливі питання, які виникають при вирішення тактики ведення епілептичних нападів у цих пацієнтів.

КОЛИ СЛІД ПОЧИНАТИ ТЕРАПІЮ АНТИКОНВУЛЬСАНТАМИ?

У зв’язку із високим ризиком розвитку судом у пацієнтів з пухлинами головного мозку, особливо при повільно ростучих пухлинах, деякі практикуючі лікарі призначають ПЕП профілактично пацієнтам у яких раніше не було судом. Також поширеним є призначення ПЕП для попередження розвитку нападів у пацієнтів які були прооперовані і не мали судом до оперативного втручання. У ретроспективному дослідженні дорослих пацієнтів із вперше діагностованими злоякісними гліомами головного мозку в період з 2003 по 2005 рік в Північні Альберті, Канада, 44(40%) із 110 пацієнтів без судом були призначені антиконвульсанти з профілактичного метою, хоча під-

став для призначення не було. (Lwu et al., 2010). У 30 пацієнтів ліки були призначені більш ніж на один тиждень.

Одне дослідження щодо профілактичного призначення фенітоїну протягом тиждня після черепно-мозкової травми, довело, що це знижує ризик розвитку гострого симптоматичного нападу (Chang & Lowenstein, 2003). Однак ефективність довготривалого призначення ПЕП перед та після хірургії у пацієнтів з пухлиною головного мозку, в яких не було судом, не доведена Рев'ю опубліковане в 2000 році, субкомітетом із стандартів якості Американської асоціації неврологів прийшло до висновку що «у пацієнтів з вперше діагностованими пухлинами головного мозку – антиконвульсанти не ефективні для попередження першого судомного нападу і профілактична терапія противосудомними препаратами не має призначатися пацієнтам з вперше діагностованими пухлинами головного мозку» (Glantz et al., 2000). Однак в інших рекомендаціях було сказано «в пацієнтів з пухлинами головного мозку, які не мають судом – призначення і відміна антиконвульсантів в першу дні після оперативного втручання може бути доцільною, за винятком тих пацієнтів, у кого ПЕП викликають суттєві побічні дії». Ці рекомендації були зроблені на фоні обробки двох мета аналізів (Temkin et al., 2001; Sirven et al., 2004). Мета аналіз Sirven et al. (2004), який включив у себе всі дослідження як відбувалися між 1966 та 2004 роком, що порівнювали ефективність профілактичного призначення ПЕП проти плацебо або не призначення терапії у пацієнтів з пухлинами головного мозку без судом. П'ять дослідження які досліджували ефективність фенобарбіталу, фенітоїну та вальпроєвої кислоти у 403 пацієнтів відповідали критеріям включення в дослідження. Не було отримано доказів щодо ефективність протисудомної

терапії через 1 тиждень (співвідношення ризиків [СР] 0.91; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0.45–1.83) і через 6 місяців (СР 1.01; 95% ДІ 0.51–1.98) спостереження. Також не було доведено якогось особливого ефекту у субпідгрупах пацієнтів з первинними гліальними пухлнами (СР 3.46; 95% ДІ 0.32–37.47), церебральними метастазами (СР 2.50; 95% ДІ 0.25–24.72), та менінгіомами (СР 0.62; 95% ДІ 0.10–3.85).

Якщо ефективність призначення ПЕП для рутинної профілактика епінападів у пацієнтів вільних від судом, не доведена. То ситуація зовсім інша у пацієнтів які мали один або декілька нападів. (Van Breemen et al., 2007). Ризик повторного нападу після одичного нападу, набагато вищий у пацієнтів із структурним ураженням ЦНС ніж у пацієнтів з іншими факторами ризику, і цей ризик може бути суттєво знижений за допомогою тривалого прийому антиконвульсантів. (Kim et al., 2006). Не дивлячись на це, рішення про призначення першого антиконвульсанту має бути строго виважене в кожного конкретного пацієнта і враховувати інші наявні фактори ризику, такі як: гістологічний тип пухлини, локалізація патологічного процесу та зміни на інтеріктальній ЕЕГ(Soffietti et al., 2010). У пацієнтів в яких напади повторюються призначення АЕП є безсумнівно доцільним.

ЯКІ ФАКТОРИ ВПЛИВАЮТЬ НА ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО АНТИКОНВУЛЬСАНТУ?

Більшість даних отриманих про ефективність ПЕП та їх безпеку у пацієнтів з симптоматичною епілепсією внаслідок пухлини головного мозку отримані із неконтрольованих досліджень і не мають якісного дизайну чи рандомізації. Але проведення повноцінних досліджень у

цієї групи пацієнтів є неможливим на даний момент. Фактори які впливають на вибір антиконвульсантів в цей час включають: ефективність щодо специфічних епілептичних нападів, профіль толерантності, коморбідні захворювання, між медикаментозні взаємодії та вартість лікування. (Perucca & Tomson,, 2011). Деякі із цих факторів є надзвичайно важливими у пацієнтів з пухлинами головного мозку, про що буде йти мова більш детально.

НАСКІЛЬКИ ЛІКУВАННЯ ЕФЕКТИВНЕ?

Немає достовірних даних що ефективність ПЕП у пацієнтів з пухлинами головного мозку, відрізняється від ефективності терапії при інших фокальних формах епілепсії внаслідок органічного ураження ЦНС. Частота досягнення свободи від нападів на фоні терапії ПЕП у пацієнтів з пухлинами головного мозку, є різною в різних дослідження, що найбільш ймовірно обумовлено різною методологією дослідження та різною популяцією пацієнтів які приймають участь в дослідженні. Одне із ранніх ретроспективних досліджень із Сполучених Штатів Америки показало що 21 (72%) з 29 пацієнтів із злоякісними гліомами, які дебютували з епінападів, мали судоми на фоні терапії антиконвульсантами. (Moots et al., 1995). У великій популяції пацієнтів з хронічною епілепсією з Франції, свобода від нападів у пацієнтів з пухлинами головного мозку (46%) була аналогічна до пацієнтів з нормальним МРТ (42%) і епілепсією після інсульту (54%) та судинних мальформацій (50%) і вищою ніж у пацієнтів з посттравматичним гліозом (30%), фокальними кортикальними дисплазіями (24%) та гіпокампальним склерозом (11%) (Semah et al., 1998). Великобританське дослідження пацієнтів із вперше діагностовано епілепсію

показало, що 52% пацієнтів з пухлинами головного мозку досягли свободи від нападів на фоні терапії ПЕП, і цей показник був середній між ефективністю терапії посттравматичної епілепсії (35%) та епілепсії асоційованої з кортикальними мальформаціями (60%), церебральною атрофією (71%) та цереброваскулярними захворюваннями (70%). (Mohanraj & Brodie, 2005). У більш детальному, високоселективному Італійському дослідженні, дисембріопластичні нейроепітеліальні пухлини (ДНЕТ)/ловгрейд гліоми – зайняли третє місце по частоті розвитку фармакорезисетності після пренатального ураження ЦНС та гіпокампального склерозу. (Рис. 1; Gilioli et al., 2012).

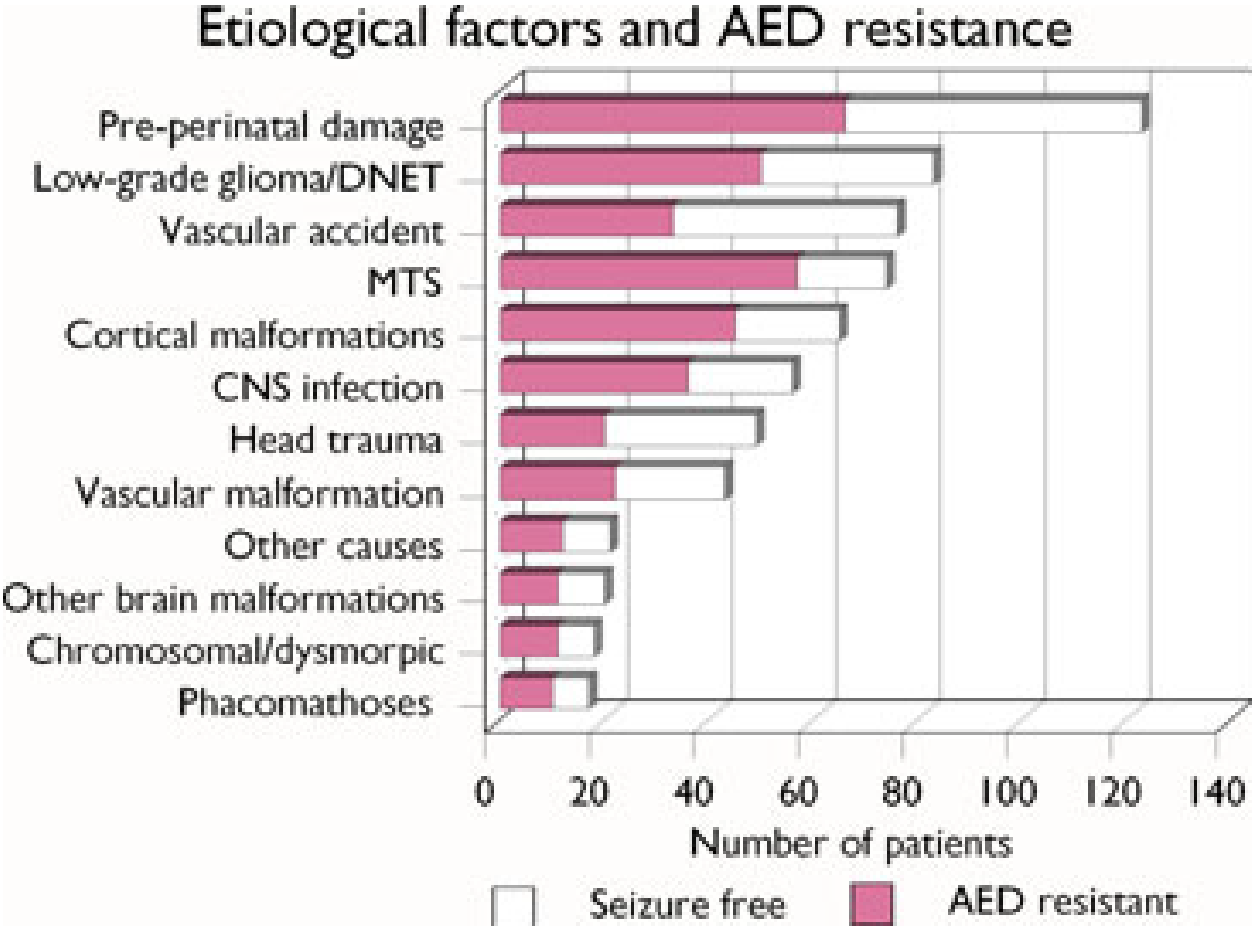

Рисунок №1. *Залежність між розвитком фармакорезистентності при різних етіологіях у дорослих пацієнтів з вперше діагностовано фокальною епілепсією, які звернулися на консультацію до двох противоепілептичних центрів.*

Більшість із цих досліджень базується на визначення ефективності терапії у відносно малих субпідгрупах, що дозволяє оцінити тільки загальні тенденції. Також в цілому дуже добре вдається контролювати за допомогою ПЕП вторинно-генералізовані напади при персистенції парціальних. (Hildebrand et al., 2005).

ЯКА ПОШИРЕНІСТЬ ТА ВИРАЖЕНІСТЬ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ?

Лімітовані доказові дані говорять про те, що пацієнти з пухлинами головного мозку, мають більшу частоту розвитку побічних дій від ПЕП. (Glantz et al., 2000; Van Breemen et al., 2007; De Groot et al., 2012; Maschio, 2012). Це може бути обумовлено безпосередньо самою церебральною патологією так і/або взаємодію між ПЕП та антиканцерним лікуванням. У дослідженні пацієнтів з ловграйд гліомами, наявність епілепсії та терапія ПЕП, розцінювалися як фактори ризику когнітивної дисфункції і прийом ПЕП асоціювався із шестиразовим зростанням когнітивного седуючого ефекту при проведенні променевої терапії. (Klein et al., 2002). Ризик ПЕП-індукованого шкірного висипу, включаючи синдром СтівенаДжонса, є вищим у пацієнтів з пухлинами головного мозку. Це стосується прийому фенітоїну, карбамазепіну, окскарбамазепіну та фенобарбіталу і часто появляється при проведенні променевої терапії. (Moots et al., 1995; Micali et al., 1999; Van Breemen et al., 2007; De Groot et al., 2012; Weller et al., 2012).

ЯКА Є МІЖМЕДИКАМЕНТОЗНА ВЗАЄМОДІЯ ТА ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ ОТРИМАННІ ХІМІОТЕРАПІЇ?

Ризик взаємодії між ПЕП та антикацнцерними агентами є дуже важливим питанням. Ензим індукуючи ПЕП такі як карбамазепін, фенітоїн та барбітурати стимулюють активність препарат-метаболізуючих ензимів і внаслідок цього механізму метаболічний кліренс багатьох медикаментів, включаючи кортикостероїди посилюється. (Таблиця 1).

Ця взаємодія може знижувати ефективність антиканцерної терапії, в тому числі у випадку хіміотерапії може збільшувати утвореня активних токсичних метаболів, що може призвести до зростання токсичності терапії. Однак деякі хіміотерапевтичні препарати які використовуються при первинних пухлинах головного мозку, такі як темозоломід, не реагують на ензим індукуючи вплив ПЕП, як інші агенти (такі як ірінотекан, етопозід та інгібітори тирозин-кінази), зростання кліренсу антиканцерних агентів внаслідок ензиміндукючих ПЕП, повинне асоціюватися з корекцією дози відповідних хіміотерапевтичних агентів. (Rossetti & Stupp, 2010).

Кліренс багатьох цитотоксичних агентів, які використовуються для терапії метастазів в головний мозок, також може змінюватися на фоні призначення ензим індукуючих ПЕП (Таблиця 1) У зв’язку із чим можливим є розгляд питання про відміну ензим індукуючих антиконвульсантів.

У зв’язку із тим що між медикаментозна взаємодія дуже відрізняється в залежності від того який антинеопластичний препарат використовується, не вдається чітко спровокувати яки вплив ПЕП роблять на ефектив-

ність терапії в загальній популяції. Вплив ефективності ПЕП на хіміотерапію в окремих підгрупах пацієнтів наведено нижче (Relling et al., 2000), зокрема для пацієнтів з первинним пухлинами головного мозку, дані контраверсійні. У ретроспективному дослідження 620 пацієнтів з гліобластомами, включених в клінічні дослідження з різними (але неефективними) хіміотерапевтичними агентами до 2000 року, середня тривалість життя, та середня тривалість життя без ознак прогресування пухлини, була парадоксально кращою у пацієнтів що отримували ензим індукуючи ПЕП в порівнянн з іншою групою яка в основному взагалі не отримувала антиконвульсанти. (Jaeckle et al., 2009). Однак достовірність цього дослідження була визнана сумнівною через неправильно проведену методологію дослідження. (Rossetti & Stupp, 2010).

Проте два інші дослідження також показали кращий вихід у пацієнтів з пухлинами головного мозку, які отримували ензим індукуючі ПЕП. (Reardon et al., 2005; Groves et al., 2006). Одне із можливих пояснень цих парадоксальних явищ в тому, що пухлини головного мозку, які провокують судомні напади, діагностуються раніше ніж пухлини з іншою неврологічною симптоматикою і тому мають кращий прогноз. (French, 2006; Maschio, 2012). Складність в інтерпретації отриманих даних, дуже добре демонструється в одному із ранніх, ретроспективних дослідження результатів лікування у 168 пацієнтів з гліобластомами головного мозку, які отримували стандартне лікування яке включало в себе хірургічне лікування, променеву терапію та хіміотерапію переважно хлоретилциклогекселинтрансуреазою. (Oberndorfer et al., 2005).

Медіана тривалості життя у пацієнтів які отримували ензим індукуючі ПЕП (10,8 місяців, n=37) була практично однаковою і достовірно не нижчою за групу паці-

єнтів які не отримували противосудомну терапію (11,6 місяців, n=75) і була достовірно коротшою ніж у пацієнтів які приймали ензим неінудкуючі антиконвульсанту, переважно вальпроєву кислоту (13,7місяців, n=33). Пацієнти які отримували ензим не індукуючі ПЕП продемонстрували більшу частоту гематотоксичності. Не дивлячись на малу кількість пацієнтів, було запідозрено, що вальпроєва кислота може подовжувати тривалість життя та збільшувати ризик гематотоксичних ефектів у пацієнтів з гліобластомами.

Weller et al. (2011) аналізував отримані дані пацієнтів з гліобластомами, що були включені в рандомізоване дослідження по порівнянні ефективності променевої терапії проти ефективності променевої терапії + тимозоламід. (Weller et al., 2011). Вальпроєва кислота не мала ефекту у пацієнтів, які отримували ізольовано променеву терапію. Однак у групі пацієнтів які отримували тимозоламід вальпроєва кислота показала достовірно кращий вплив на виживаємість пацієнтів. (співвідношення ризиків (СР) 0,39; довірчий інтервал (ДІ) 0.24-0.63, n=97) на відміну від терапії ензим індукуючим ПЕП (СР 0,69; ДІ 0,49-0,93; n=257) або без терапії антиконвульсантами (СР 0,67; ДІ 0,49-0,93; n=175). Слід зауважити, що у пацієнтів які приймали вальпроєву кислоту, частіше виявляли тромбоцитопенію 3-4 ступеня та лейкоцитопенію, ніж пацієнти з інших груп.

Низький рівень ефективності ензими індукуючих ПЕП в цьому дослідженні на тривалість життя, пояснюють тим, що кліренс тимозоломіду підвищився в цих пацієнтів внаслідок реального гідролізу. (Weller et al., 2012).

І навпаки ефективність терапії пацієнтів які приймали вальпроєву кислоту, пояснюють тим, що вальпроєва кислота вповільнює кліренс тимозоламіду. (Weller et al.,

2012) або, що більш ймовірно, деякі фармакодинамічні якості вальпроєвої кислоти впливають на потенціал дії темозоламіду і активує його дію. Вплив вальпроєвої кислоти на тривалість життя пацієнтів з гліобластомами, які отримували темозоламід у якості хіміотерапії, був також доведений у одному датському дослідженні (Kerkhof et al., 2013). Після відбору по віку, тотальної хірургії та О6-метилгуанін-DNA метилтрансферази (MGMT) моніторингу – пацієнти які отримували вальпроєву кислоту з темозоломідом не менше 3-х місяців (n-108) мали середню тривалість життя 69 тижнів на відміну від 61 тижня у групи яка отримувала інші антиконвульсанти (переважно леветірацетам, n-57, СР 0.63; ДІ 0.43-0.92.

Достовірна інформація щодо того, що вальпроєва кислота подовжує виживаємість була також у Бразильському дослідження результатів лікування дітей із злоякісними пухлинами. (Felix et al., 2013). Враховуючи, що всі ці дослідження були ретроспективними, неможливо виключити можливість помилки в селекції пацієнтів та інші помилки і отримані дані не є настільки достовірні, як дані проспективних досліджень.

В лабораторних дослідження вальпроєва кислота виявила можливості індукувати апоптоз, аутопатію, арешт росту та клітинної диференціації клітин пухлин внаслідок інгібіції гістон деацитілази і можливо інших механізмів. (De Groot et al., 2012; Weller et al., 2012; You et al., 2012). Інгібіція пухлинного ангіогенезу вальпроєвою кислотою також була прорапортована. (Osuka et al., 2012). Ці механізми спрямовані на інгібіцію росту пухлини можуть пояснити пролонгацію тривалості життя у пацієнтів з пухлинами головного мозку, які отримували вальпроєву кислоту. (Oberndorfer et al., 2005; Weller et al., 2011; Felix et al., 2013; Kerkhof et al., 2013). З іншого боку

вальпроєва кислота і її гематологічна токсичність, переважно в напрямку дії тромбоцитів та інгібіція ряду препарат-метаболізуючих ензимів – призводить до зростання в плазмі рівня деяких антиканцерних агентів. Збільшення гематологічної токсичності майже завжди рапортувалося при комбінації терапії вальпроєвою кислотою з тимозоламідом (Weller et al., 2011) та іншими хіміотерапевтичними агентами включаючи нітросореан, цисплластин та етопозид (Bourg et al., 2001; , Berndorfer et al., 2005).

Окрім ефекту ПЕП на противоракову терапію, цілий ряд інших між медикаментозних взаємодій був прорапортований, зокрема противоракові ангенти можуть збільшувати або зменшування плазмо концентрацію різних ПЕП (Van Breemen et al., 2007). Для мінімалізації ризику зміни плазмо концентрації ПЕП, доцільною є її постійний контроль при застосування противоракових агенів.

ЯК ЗДІЙСНЮЄТЬСЯ ВИБІР ІНІЦІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ?

Більшість лікарів віддають перевагу ініціальній терапії у вигляді неензиміндкуючих ПЕП, для мінімалізації ризику негативних інтеракції з антиканцерними агентами. ПЕП які часто використовуються як препарати першої лінії включають вальпроєву кислоту та другого покоління неензиміндукуючі ПЕП: ламотригін, леветірацетам, окскарбамазепін, топірамат та габапентин (Rossetti & Stupp, 2010; Maschio, 2012), кожен з яких дозволений як початкова монотерапія фокальних судом в Європі. Зонісамід також одобрений в Європі для ініціальної монотерапії при фокальних судомах і є альтернативою лікування, однак дослідження, щодо його використання при пухлинах головного мозку є більш лімітованими. Інші

препарати другої генерації, такі як тіагабін, прегабалін та лакозамід розглядаються як додаткова терапія, але даних про їхню ефективність поки що мало. (Maschio, 2012).

Терапевтичні дослідження у пацієнтів з пухлинами головного мозку типово складаються із ретроспективного аналізу або невеликих проспективних серій випадків (Rossetti & Stupp, 2010; De Groot et al., 2012; Rud_a et al., 2012), що часто є гетерогенними щодо частоти судом, анамнезу пухлин, фази захворювання та реакції на хіміотерапію (Rud_a et al., 2012). Внаслідок цього буває важко спрогнозувати реакція на лікування у кожному конкретному випадку. Тому вибір терапевтичного лікування повинен базуватися на персональному досвіді лікаря, прийнятих рекомендацій та індивідуальних характеристик пацієнта і враховувати різні можливі етіології епілепсії (Perucca &Tomson, 2011).

Як дискутувалося раніше, вальпроєва кислота є препаратом вибору для деяких лікарів, особливо коли мова йде про гліобластоми, де призначення цього препарату достовірно подовжує середню тривалість життя пацієнтів. Комбінація використання вальпроєвої кислоти та хіміотерапії, може збільшити ризик гематологічної токсичності, що потребує якісного моніторингу. Вальпроєва кислота сама по собі може викликати тромбоцитопенію, тромбоцитарну дисфункцію та коагуляції порушення, що може бути проблемою у пацієнтів яким показане нейрохірургічне лікування. (Gerstner et al., 2006). Однак немає достовірних досліджень щодо того, що вальпроєва кислота погіршує результати нейрохірургічного лікування. (Ward et al., 1996; Anderson et al., 1997; Psaras et al., 2008), постопераційна кровотеча була рапортована як окремі випадки (Cannizzaro et al., 2007), і деякі нейрохірурги не бажають оперувати пацієнтів, які приймають

цей препарат. Ці лікарі часто використовують леветірацетам, який має низький інтеракційний потенціал і може швидко титруватися. В лабораторних експериментах леветірацетам показав вплив на p53-медіанний інгібітор MGMP, та DNA-відновний протеїн, який відіграє важливу роль в резистентності клітин пухлини до алкаланінних агентів та чутливості клітин гліобластоми до темозоламіду (Bobustuc et al., 2010), клінічна важливість цих знахідок не досліджена.

В інших ретроспективних дослідженнях терапії гліобластоми – вальпроєва кислота та леветірацетам були найчастішими ініціальними монотерапіями у пацієнтів з гліобластомами. Ініціальна свобода від нападів була у 41 (41%) з 100 пацієнтів які отримували вальпроєву кислоту та у 16 (43,3%) з 37 пацієнтів які отримували леветірацетам, та у 89 (76,7%) з 116 пацієнтів які отримували комбінацію з обох цих препаратів. (Kerkhof et al., 2013). Висока частка пацієнтів які отримували комбіновану терапію в цьому дослідження обумовлені тим, що лікар при призначенні ПЕП віддав перевагу тактичному рішення добавити ще один препарат, ніж підняти дозування першого препарату, якщо монотерапія не допомагала контролювати напади.

Як дискутувалося раніше інші ПЕП нового покоління інколи використовуються при терапії пацієнтів з пухлинами головного мозку, однак є мало даних про їхнє раннє застосування. (Rossetti & Stupp, 2010; Maschio, 2012). Не дивлячись на те, що окскарбамазепін має меншу схильність до інтеракцій ніж ензим індукуючи препарати, він все рівно має деякий ензим-індукуючий вплив (Perucca, 2006) і може знижувати плазмо концентрацію деяких антикаценцерних агентів таких як іматініб (Pursche et al., 2008). Що стосується ламотригіну, топірамату та зо-

нізсаміду, то вони потребують повільної титрації і не мають парентеральної форми введення, що обмежує їх використання.

В цілому вибір типу ПЕП для ініціальної терапії у пацієнтів з пухлинами головного мозку, не відрізняється від вибору у пацієнтів з іншими формами епілепсії. Індивідуальна схема титрації є бажаною в різних пацієнтів і базується на основі клінічної відповіді, побічних діях та плазмо концентрації препарату.

ЯКА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕУСПІШНОЮ ПЕРШОЮ СПРОБОЮ ПРИЗНАЧЕННЯ ПЕП?

Менеджмент пацієнтів з пухлинами головного мозку, у яких перша спроба призначення антиконвульсантів виявилася невдалою, нічим не відрізняється від менеджменту аналогічної ситуації при епілепсії іншої етіології (Perucca & Tomson, 2011). Коли провал лікування обумовлений ранніми побічними діями, такими як шкірний висип, слід призначати альтернативну монотерапію, яка немає подібної токсичності. У пацієнтів які демонструють частковий ефект на фоні максимальної дози ініціального препарату, раннє рішення про комбіновану терапію є доцільним, крім тих випадків де дана комбінація може призвести до зростання седативного ефекту. Пацієнти з неконтрольованими судомами, які отримують якісну оптимальну терапію, потребують обстеження на предмет порушення комплаєнсу. І звісно як і при інших формах епілепсії, фармакорезистентні пацієнти мають розглядатися, як потенційні кандидати на хірургію епілепсії.

Контроль над нападами можу бути втрачений за рахунок еволюції пухлини протягом лікування. Відновлен-

ня нападів у пацієнтів які добре контролювалися за допомогою ПЕП, може бути обумовлено відновленням/ прогресуванням пухлини, побічними діями антиканцерної терапії (наприклад радіо некроз) чи іншими причинами, такими як інфекція або метаболічна енцефалопатія. (Maschio, 2012). І навпаки, резекція пухлини, променева чи хіміотерапія можуть зробити рефрактерного пацієнта вільним від нападів. (Kahlenberg et al., 2012; Maschio et al., 2012; Rud_a et al., 2012; Weller et al., 2012). У декількох нерандомізованих дослідженняї у пацієнтів з епілепсію та лов-грейд гліомами зниження частоти нападів >50% було більшим у групі пацієнтів які отримували темозоламід в комбінації з ПЕП (59%, n=39) на відміну від групи яка отримувала тільки ПЕП (13%, n=30, p<0.001 Sherman et al., 2011). Також було відмічено, що покращення контролю над нападами було при відсутності яких-небудь достовірних змін щодо пухлини на МРТ зображеннях. (Sherman et al., 2011; Ruda et al., 2012). Це дозволило запідозрити, що антиканцерна дія хіміотерапії крім ефекту на саму пухлину, має також прямий вплив на епілептичні нейрони або мікрозмінені перитуморальні клітини.

ЧИ МОЖНА ВІДМІНЯТИ ПЕП У ПАЦІЄНТІВ, В ЯКИХ ПРОЙШЛИ НАПАДИ?

Для пацієнтів з пухлинами головного мозку та епілепсією, які стали вільними від нападів, можливість відміни ПЕП має розглядатися. В цілому відміна ПЕП більш часто можлива у вільних від нападів пацієнтів, після успішного лікування пухлини з хорошим довготривалим прогнозом. У зв’яжу із відсутністю добре спланованих рандомізованих досліджень щодо відміни ПЕП у цих па-

цієнтів, дані базуються на лімітовані серії випадків та дослідженні невеликих груп пацієнтів. Фактори які впливають на рішення відміни ПЕП – історія нападів, базова патологія, результати хірургічного, променевого та медикаментозного лікування пухлини, наявність побічних дій препаратів та бажання самого пацієнта. В ретроспективному дослідження 62 дітей з різними пухлинами головного мозку, яким було відмінено ПЕП, в середньому через 5,6 років після першого нападу та середньої свободи від нападів 1,3 роки; частота відновлення нападів протягом 5 років, становила 27% і у половині випадків відновлення нападів наступило у перші 6 місяців відсутності терапії. (Khan and Onar, 2006). Найсильнішими предикторами відновлення нападів були: видалення більш ніж однієї пухлини, загально-мозкова променева терапія та локалізація пухлини поза межами задньої черепної ямки. Ризик відновлення нападів при комбінації всі трьох факторів становив 47%.

Більш детальне ретроспективне дослідження провело ревю щодо перебігу епілепсії у пацієнтів прооперованих з приводу ловгрейд гліом та менінгіом головного мозку з середньою тривалістю спостереження 3,1 рік (Das et al., 2012). Із 111 пацієнтів які раніше приймали ПЕП і яким вони були потім відмінені, відновлення нападів спостерігалося тільки у 11(9%), тоді як у 58 пацієнтів яким було вирішено не відміняти ПЕП відновлення нападів спостерігалося у 28 (48%). Рішення відміняти чи не відміняти ПЕП у пацієнтів приймалося на основі особистого досліду лікаря.

В цілому дана доказова база вказує на недоцільність призначення ПЕП у пацієнтів з пухлинами головного мозку і вільними від нападів. Для пацієнтів з наявними судомами, препаратами вибору є ензим неіндукуючі

ПЕП. У зв'язку із малою кількість добре контрольованих досліджень, вибір найбільш оптимального препарату є дискутабельним. І вибір препарату здійснюється на основі співвідношення ризиків та користі препарату, індивідуальних характеристик пацієнта та особистому досвіді лікаря.

Це все потребує високоякісних рандомізованих досліджень по оцінці якості різного медикаментозно лікування у пацієнтів з епілепсією обумовленою пухлинами головного мозку. Більш раціональне лікування потребує визначення предикторів різної відповіді на різні ПЕП. Для прикладу одиничне дослідження показало що експресія синаптичного каналу 2A(SV2A) в пухлині та перитуморальній тканині є предиктором чутливості до протисудомного ефекту леветірацетаму у пацієнтів з гліомами головного мозку. (De Groot et al., 2011). Якщо ця інформація буде підтвердження то стане можливим проведення неінвазивних тестів за допомогою нейровізуалізації, які дадуть змогу ідентифікувати потенційних кандидатів для терапії леветірацетамом. В кінці кінців оптимальним є створення медикаментів які будуть напряму впливати на процес епілептогенезу та росту пухлини. Прикладом такого впливу можуть бути пре клінічні та клінічні дослідження сульфасалазіну, який блокує цистеїн-глутамант анти портер (систем Xc), для інгібції глутамату, судом та росту пухлин при гліомах (Buckingham et al., 2011; Sontheimer & Bridges, 2012); буметадін, які інгібітор хлор-натрієвих каналів, для інгібіції прогресування пухлини та інгібіції судом асоційованих з гліомами (Haas & Sontheimer, 2010; Conti et al., 2011; Alghara-bil et al., 2012); і впливу на суепіндемальні гігантські клітини астроцитоми для редукції судом при туберозному склерозі (Krueger et al., 2010).

СПИСОК
ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Van Breemen M. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management / M. van Breemen, E. B. Wilms, C. J. // Lancet Neurol 2007; 6: 421–30.

2. Lwu S, Hamilton MG, Forsyth PA, Cairncross JG, Parney IF. (2010) Use of peri-operative anti-epileptic drugs in patients with newlydiagnosed high grade malignant glioma: a single center experience. J Neurooncol 96:403–408.

3. Chang BS, Lowenstein DH, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. (2003) Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 60:10–16.

4. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG. (2000) Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 54:1886–1893.

5. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. (2004) Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a metaanalysis. Mayo Clin Proc 79:1489–1494.

6. Temkin NR. (2001) Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: Meta-analysis of controlled trials. Epilepsia 42:515–524.

7. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW, MRC MESS Study group. (2006) Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. Lancet Neurol 5:317–322.

8. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Fr_enay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R, Wick W, European Federation of Neurological Societies. (2010) Guidelines on management of lowgrade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. Eur J Neurol 17:1124–1133.

9. Perucca. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy / E. Perucca // Epilepsia, 54(Suppl. 9):97–104, 2013 doi: 10.1111/epi.12452.

10. Perucca E, Tomson T. (2011) The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol 10:446–456.

11. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B. (1995) The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. Arch Neurol 52:717–724.

12. Sherman JH, Moldovan K, Yeoh HK, Starke RM, Pouratian N, Shaffrey ME, Schiff D. (2011) Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. Neurosurgery 114:1617–1621.

13. Mohanraj R, Brodie MJ. (2005) Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies. Seizure 14:318–323.

14. Gilioli I, Vignoli A, Visani E, Casazza M, Canafoglia L, Chiesa V, Gardella E, La Briola F, Panzica F, Avanzini G, Canevini MP, Franceschetti S, Binelli S. (2012) Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of “new” antiepileptic drugs. Epilepsia 53:733–740.

15. De Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. (2012) Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. Brain 135(Pt 4):1002–1016.

16. Maschio M. (2012) Brain tumor-related epilepsy. Curr Neuropharmacol 10:124–133.

17. Weller M, Stupp R, Wick W. (2012) Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? Lancet Oncol 13:e375–e382.

18. Rossetti AO, Stupp R. (2010) Epilepsy in brain tumor patients. Curr Opin Neurol 23:603–609.

19. Relling MV, Pui CH, Sandlund JT, Rivera GK, Hancock ML, Boyett JM, Schuetz EG, Evans WE. (2000) Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 356:285–290.

20. Jaeckle KA, Ballman K, Furth A, Buckner JC. (2009) Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma. Neurology 73:1207–1213.

21. Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Sathornsumetee S, Provenzale JM, Herndon JE II, Dowell JM, Badruddoja MA, McLendon RE, Lagattuta TF, Kicielinski KP, Dresemann G, Sampson JH, Friedman AH, Salvado AJ, Friedman HS. (2005) Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol 23:9359–9368.

22. Groves MD, Puduvalli VK, Conrad CA, Gilbert MR, Yung WK, Jaeckle K, Liu V, Hess KR, Aldape KD, Levin VA. (2006) Phase II trial of temozolomide plus marimastat for recurrent anaplastic gliomas: a relationship among efficacy, joint toxicity and anticonvulsant status. J Neurooncol 80:83–90.

23. Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C, Lahrmann H, Hitzenberger P, Grisold W. (2005) P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. J Neurooncol 72:255–260.

24. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, Brandes AA, Bogdahn U, Macdonald DR, Forsyth P, Rossetti AO, Lacombe D, Mirimanoff RO, Vecht CJ, Stupp R. (2011) Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/ NCIC temozolomide trial for glioblastoma. Neurology 77:1156–1164.

25. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, Zwinkels H, Walchenbach R, Taphoorn MJ, Vecht CJ. (2013) Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. Neuro Oncol 15:961–967.

26. Rud_a R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. (2012) Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. Neuro Oncol 14(Suppl. 4):iv55–iv64.

27. Khan RB, Onar A. (2006) Seizure recurrence and risk factors after antiepilepsy drug withdrawal in children with brain tumors. Epilepsia 47:375–379.

28. Das RR, Artsy E, Hurwitz S, Wen PY, Black P, Golby A, Dworetzky B, Lee JW. (2012) Outcomes after discontinuation of antiepileptic drugs after surgery in patients with low grade brain tumors and meningiomas. J Neurooncol 107:565–570.