

УДК 615.213:616.831-006.484:616.853-085.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF629243>

# Перспективы применения перампанела в лечении эпилепсии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга

Юи Ванг<sup>1</sup>, Н.А. Муфазалова<sup>2</sup>, Л.Ф. Муфазалова<sup>2</sup>, Н.В. Ильясова<sup>2</sup>, Р.Р. Мурадова<sup>3</sup>,  
И.Э. Киёмов<sup>3</sup>, Л.Ш. Давурова<sup>3</sup>, А.В. Самородов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ханчжоуский педагогический университет, Ханчжоу, Китай;

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

<sup>3</sup> Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

## АННОТАЦИЯ

Эпилепсия встречается у 35–95 % больных злокачественными глиомами головного мозга низкой степени злокачественности и у 29–71 % больных глиомами высокой степени злокачественности. Судороги могут быть как первым проявлением злокачественной глиомы головного мозга, так и появиться в постоперационном периоде и в процессе химиолучевой терапии. Это требует применения противоэпилептических препаратов, которые способны купировать судорожный синдром, обеспечить контроль и вторичную профилактику судорог, не снижая эффективности противоопухолевой терапии и качество жизни пациента. Процессы эпилептогенеза и онкогенеза тесно взаимосвязаны между собой посредством общих механизмов развития, ключевую роль в которых играет глутамат. Повышенная секреция глутамата сопровождается увеличением экспрессии и активацией его рецепторов, что повышает судорожную готовность. Этому сопутствует повышение уровня нейротрофического фактора роста головного мозга, числа синапсов между перитуморальными нейронами и клетками глиомы, увеличение экспрессии ряда ростовых факторов, что способствует опухолевой прогрессии. В связи с этим особое внимание в лечении эпилепсии у больных злокачественными глиомами головного мозга занимает перампанел — блокатор рецепторов глутамата, противоэпилептический препарат III поколения. Показано, что перампанел не только эффективно контролирует судороги у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, но и подавляет опухолевую прогрессию. Перампанел способен дозозависимо усиливать апоптоз, нарушать миграцию клеток в клеточных линиях злокачественной глиомы. Выявлен синергетический эффект перампанела в комбинации с темозоламидом. В условиях химиолучевой терапии перампанел оказывает защитное действие на здоровые перитуморальные ткани. Нежелательные лекарственные реакции при применении перампанела возникают нечасто и являются незначительными. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения противосудорожной и противоопухолевой эффективности перампанела для лечения эпилепсии у больных злокачественными опухолями головного мозга.

**Ключевые слова:** перампанел; эпилепсия; злокачественные глиомы головного мозга; глиобластома; противоопухолевая активность; темозоламид.

## Как цитировать

Ванг Юи, Муфазалова Н.А., Муфазалова Л.Ф., Ильясова Н.В., Мурадова Р.Р., Киёмов И.Э., Давурова Л.Ш., Самородов А.В. Перспективы применения перампанела в лечении эпилепсии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22, № 3. С. 223–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF629243>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF629243>

# Potential use of perampanel in the treatment of epilepsy in patients with malignant brain gliomas

Yi Wang<sup>1</sup>, Natalya A. Mufazalova<sup>2</sup>, Lyaysan F. Mufazalova<sup>2</sup>, Nailya V. Ilyasova<sup>2</sup>,  
Railya R. Muradova<sup>3</sup>, Ikhtier E. Kiyomov<sup>3</sup>, Lailo Sh. Davurova<sup>3</sup>, Aleksandr V. Samorodov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hangzhou Normal University, Hangzhou, China;

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>3</sup> Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

## ABSTRACT

Epilepsy occurs in 35–95% of patients with low-grade malignant cerebral gliomas and in 29–71% of patients with high-grade gliomas. Seizures can be the first manifestation of a malignant cerebral glioma or may develop in the postoperative period and during chemoradiation therapy. This necessitates the use of antiepileptic drugs that can control seizures, ensure seizure prevention, and provide secondary seizure prophylaxis without reducing the effectiveness of anticancer therapy or the patient's quality of life. The processes of epileptogenesis and oncogenesis are closely interrelated through common developmental mechanisms, with glutamate playing a key role. Increased glutamate secretion is accompanied by elevated expression and activation of its receptors, which raises seizure susceptibility. This is associated with increased levels of brain-derived neurotrophic factor, the number of synapses between peritumoral neurons and glioma cells, and the expression of various growth factors, all of which contribute to tumor progression. In this context, special attention is given to perampanel, a glutamate receptor antagonist and third-generation antiepileptic drug, in the treatment of epilepsy in patients with malignant cerebral gliomas. It has been shown that perampanel not only effectively controls seizures in patients with malignant cerebral gliomas but also suppresses tumor progression. Perampanel can dose-dependently enhance apoptosis and disrupt cell migration in malignant glioma cell lines. A synergistic effect of perampanel in combination with temozolamide has been identified. During chemoradiation therapy, perampanel exerts a protective effect on healthy peritumoral tissues. Adverse drug reactions associated with perampanel use are infrequent and mild. Further research is needed to investigate the anticonvulsant and antitumor efficacy of perampanel for the treatment of epilepsy in patients with malignant brain tumors.

**Keywords:** perampanel; epilepsy; malignant cerebral gliomas; glioblastoma; antitumor activity; temozolamide.

## To cite this article

Wang Yi, Mufazalova NA, Mufazalova LF, Ilyasova NV, Muradova RR, Kiyomov IE, Davurova LSh, Samorodov AV. Potential use of perampanel in the treatment of epilepsy in patients with malignant brain gliomas. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(3):223–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF629243>

Received: 21.03.2024

Accepted: 24.04.2024

Published online: 30.09.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиомы головного мозга (ЗГГМ) составляют около 60–80 % среди первичных опухолей головного мозга, характеризуются агрессивным течением и высокой летальностью [1–3]. Более 70 % случаев ЗГГМ сопровождаются развитием эпилепсии, лечение которой — одна из важнейших проблем современной нейроонкологии [2, 4, 5]. Эпиприпадки могут быть первым клиническим проявлением опухоли [6] либо возникать в процессе ее эволюции на фоне оперативного [7], химиолучевого лечения [8–10].

Огромная роль в эпилептогенезе и в опухолевой прогрессии у больных эпилепсией, ассоциированной с опухолью головного мозга (Brain Tumor — Related Epilepsy, BTRE), принадлежит глутамату и активации рецепторов  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионатной кислоты ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionic acid, AMPA-рецепторы глутамата) [11–13]. В связи с этим перампанел (perampnol, PER) — антагонист AMPA-рецепторов, высокоэффективный противоэпилептический препарат (ПЭП) III поколения с незначительным спектром побочных эффектов — привлекает особое внимание для лечения эпилепсии у больных ЗГГМ [6, 14, 15].

Для написания обзора были использованы электронные поисковые системы PubMed, Embase, Cochrane Library до ноября 2023 г. Поиск проводили по ключевым словам: «злокачественные глиомы головного мозга», «глиобластома», «эпилепсия», «перампанел», «противоопухолевая активность». Обзор составлен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [16].

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЭПИЛЕПСИЯ

ЗГГМ — это опухоли, возникающие из глиальных клеток или клеток-предшественников, включают астроцитому, олигодендроглиому, эпендимому и другие редкие глиомы [2, 3]. В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости ЗГГМ, что обусловлено увеличением продолжительности жизни, использованием новых методов диагностики. Вместе с тем отмечается рост заболеваемости и среди пациентов молодого возраста [17–19].

ЗГГМ отличает высокий риск рецидивов, высокая смертность (медиана выживаемости не превышает 24,5 мес.), значительное снижение качества жизни [12, 20]. В клинической картине ЗГГМ преобладают неврологические нарушения, обусловленные опухолевой прогрессией: головная боль (50 %), нейрокогнитивные нарушения (30–40 %), парезы, параличи (10–40 %), судороги (20–50 %) и др. [21–23].

Особое место у больных ЗГГМ занимает BTRE [15, 20, 22], которая встречается в 35–70 % случаев: у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности

(Grade I и Grade II) — в 46–95 % случаев [24–26], при глиомах III степени злокачественности (Grade III) — в 42–71 %, при глиомах IV степени злокачественности (Grade IV) — в 29–60 % случаев [21, 22, 27]. На момент установления диагноза BTRE выявляется более чем у 40 % больных ЗГГМ, а позже — у еще большего количества пациентов [13, 28]. BTRE способствует развитию когнитивных и психических нарушений, снижает качество жизни пациентов [9, 29]. На тяжесть течения BTRE влияют: объем опухоли, полнота резекции, объем остаточной опухоли, наличие предоперационных судорог [7, 30].

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Глиобластома (glioblastoma, GBM) — это наиболее агрессивная ЗГГМ с медианой выживаемости от 12 до 25 мес., в среднем — 14,6 мес. [12, 31, 32]. При GBM эпилепсия развивается в 30–62 % случаев (Glioblastoma — Related Epilepsy, GRE) [23, 33, 34]. По данным ряда авторов, GBM менее эпилептогенна, чем глиомы низкой степени злокачественности, что, вероятно, обусловлено короткой продолжительностью жизни пациентов с GBM и наличием/отсутствием мутации изоцитратдегидрогеназы (isocitrate dehydrogenase, IDH) 1–2 [5, 27, 35]. У 40–45 % больных GBM судороги являются первым клиническим симптомом [18, 36, 37], хотя могут встречаться на разных стадиях заболевания [30, 38].

Лечение больных ЗГГМ включает хирургическое лечение и химиолучевую терапию [22, 39]. Оперативное удаление опухоли обеспечивает уменьшение объема опухоли, снижает скорость опухолевой прогрессии, частоту приступов, улучшает состояние пациентов и повышает общую выживаемость [7, 28, 40]. Однако оперативное вмешательство, как и наличие припадков до операции, может повысить риск BTRE в постоперационном периоде [28].

По мнению ряда авторов, эпилептогенность опухоли пропорциональна скорости ее роста [39]. Рецидив BTRE/GRE в постоперационном периоде или после противоопухолевой терапии первой линии может быть обусловлен прогрессированием опухолевого процесса [30, 41]. Так, появление судорог в течение 30 дней после операции у больных GBM является прогностическим маркером неблагоприятного исхода [42].

## ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Появление BTRE у больных ЗГГМ требует применения ПЭП для купирования, контроля и вторичной профилактики судорог [29, 39]. Больные BTRE, не получающие ПЭП,

имеют более низкую общую выживаемость [14, 39]. Обычно для лечения BTRE требуется один ПЭП, но в 30 % случаев — два и более, что повышает риск нежелательных лекарственных реакций, лекарственного взаимодействия, а в ряде случаев BTRE является фармакорезистентной, что еще больше снижает качество жизни пациентов [14, 22, 39]. Применение ПЭП у больных BTRE часто становится бессрочным ввиду высокого риска рецидива эпилепсии [39]. Выбор ПЭП для каждого больного BTRE индивидуален, при этом учитываются эффективность, переносимость, схемы применения и подбора доз, особенности фармакокинетики, коморбидные заболевания, риск лекарственного взаимодействия [43].

Особое внимание следует уделять лекарственному взаимодействию между ПЭП и химиотерапевтическими препаратами для предупреждения риска снижения эффективности противоопухолевой терапии и/или усиления токсичности [44]. Предпочтение отдают ПЭП, не имеющим значимых лекарственных взаимодействий, не влияющим на активность монооксигеназной системы (МОС) печени, не обладающих гематотоксическим и иммуносупрессивным действием [26, 39]. ПЭП, применяемые для лечения BTRE, не должны обладать выраженной нейротоксичностью, так как большинство больных ЗГГМ имеют когнитивные нарушения разной степени выраженности [39, 45].

Для лечения BTRE обычно используют вальпроевую кислоту (valproic acid, VPA), фенитоин (phenytoin, PHT), карбамазепин (carbamazepine, CBZ) и леветирацетам (levetiracetam, LEV) [26, 39, 46]. Однако VPA оказывает гепато-, нейротоксическое действие, повышает риск кровотечений, угнетает костномозговое кроветворение, нарушает гормональный профиль, ингибирует активность МОС печени, что повышает риск лекарственного взаимодействия [8, 43, 47]. PHT и CBZ, индуцируя МОС печени, вызывают ряд эндокринных нарушений, изменяют метаболизм витамина D, способствуя развитию остеопении, и способны вступать в значимые лекарственные взаимодействия [8, 43, 47]. Оба препарата, являясь блокаторами натриевых каналов, обладают кардиотоксичностью, могут вызвать нарушения ритма, увеличение продолжительности комплекса QRS [32, 47]. CBZ, как и PHT, обладает гепатотоксичностью, повышает риск кровотечений, может вызвать нарушения со стороны мочевыводящих путей. Применение PHT сопряжено с риском развития косметологических дефектов [32, 39, 47].

В последние годы для лечения BTRE применяют LEV и PER, у которых выявлена и противоопухолевая активность [48]. Однако LEV ограничивают такие нежелательные лекарственные реакции, как нарушения поведения и мышления, враждебность, агрессия, раздражительность, психотические расстройства [49–51].

Важное место в возникновении BTRE принадлежит глутамату и активации AMPA-рецепторов, опосредующих как судорожную активность, так и опухолевую прогрессию [12, 13, 52]. В связи с этим особое внимание привлекает

PER — ПЭП III поколения, селективный неконкурентный антагонист AMPA-рецепторов [53–55].

## ПЕРАМПАНЕЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

PER подавляет глутаматергическую передачу, снижает содержание  $Ca^{2+}$  в клетке, подавляя патологическую импульсацию в эпилептогенных очагах головного мозга [13, 32, 39]. PER обладает линейной фармакокинетикой, высокой биодоступностью (100 %), длительным периодом полувыведения (105–130 ч) с возможностью однократного приема в сутки [39]. В терапевтических дозах PER не влияет на активность МОС печени, а в больших дозах является слабым индуктором CYP2B6 и CYP3A4/5 [10, 43].

Отсутствие значимого влияния на активность МОС печени, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераз и Р-гликопротеина, обуславливают низкий риск лекарственного взаимодействия PER [8]. PER применяют для лечения фокальной и генерализованной эпилепсии [56], в комплексной терапии фармакорезистентной эпилепсии [21, 46, 57]. Согласно данным объединенного анализа трех крупных плацебо-контролируемых исследований III фазы с участием 1480 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, получавших ПЭП, индуцирующих МОС печени [58, 59], добавление PER (4–12 мг) обеспечило двукратное уменьшение приступов [60]. Это свидетельствует о том, что ПЭП — индукторы МОС печени, снижая PER в крови, не изменяют его противозепилептическую активность [61].

P. Sagar и соавт. [57] провели ретроспективное многоцентровое исследование с участием 387 больных фармакорезистентной эпилепсией [57]. Выявлено, что применение PER обеспечило снижение частоты приступов  $\geq 50\%$  у 41,3 % пациентов, а отсутствие приступов — у 14,7 %. Из побочных эффектов наблюдались психоневрологические нарушения (18,86 %), реже — головокружение (13,7 %) и сонливость (5,68 %).

Эффективность PER нередко позволяет отменить другие ПЭП, что способствует улучшению когнитивных функций и повышению качества жизни пациентов [54, 62]. Анализ 9 исследований, включавших 241 пациента с эпилепсией, позволил сделать вывод, что PER имеет нейтральный когнитивный профиль [63]. В дозах до 4 мг/сут PER не влиял на скорость психомоторных реакций, а в дозах 8 мг/сут и выше — несколько снижал ее [10]. В отличие от большинства ПЭП, PER не влияет на внутрисердечную проводимость, не вызывает атаксию, тремор, диплопию, нистагм [32, 39, 47].

Из нежелательных лекарственных реакций при применении PER наиболее часто встречаются головокружение, сонливость, реже — раздражительность, гнев [54, 62, 64]. Нежелательные лекарственные реакции, вызываемые PER, носят дозозависимый характер, что требует старта терапии с низких доз с постепенным увеличением до достижения клинического эффекта [64].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРАМПАНЕЛА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Первое сообщение об эффективности PER при BTRE относится к 2016 г., когда М. Cunningham и соавт. [65] показали, что добавление PER снижает межклеточную активность в перитуморальных срезах *ex vivo* [65]. В 2019 г. было выявлено, что PER подавляет потенциалзависимые  $\text{Na}^+$ -токи в клетках глиомы U87, что может вносить свой вклад в противосудорожный эффект PER [66]. В ряде исследований было показано, что блокада AMPA-рецепторов повышает чувствительность опухолевых клеток карциномы легких, астроцитомы, нейробластомы, рабдомиосаркомы к химиотерапии [12, 13]. Это позволило предположить, что ПЭП — антагонисты AMPA-рецепторов, возможно, обладают противоопухолевым действием [12, 13].

Изучение противоопухолевой активности LEV, VPA, CBZ, PER на 4 клеточных линиях GBM низкого пассажа и 3 линиях метастазов в мозг выявило, что только PER угнетал клеточную пролиферацию [67]. Это сопровождалось снижением поглощения глюкозы, уровня внеклеточного глутамата и повышением как активности GLUL (glutamine synthetase/glutamate-ammonia ligase), так и экспрессии гена *GLUL* [67]. Полученные данные позволили сделать вывод о наличии у PER не только противосудорожной, но и противоопухолевой активности [67].

Анализ влияния PER и его комбинации с темозоламидом на рост клеточных линий GBM человека U87, A172, U138 показал, что PER оказывал антипролиферативное действие во всех изученных клеточных линиях путем усиления процессов апоптоза, а также увеличивал экспрессию субъединиц GluR2/3 в клеточных линиях U87 и U138. В комбинации же с темозоламидом был выявлен синергический эффект в клеточных линиях U87 и A172 [68].

В работе J. Tatsuoka и соавт. [48] было изучено влияние PER на пролиферацию 6 клеточных линий злокачественной глиомы (A-172, AM-38, T98G, U-138MG, U-251MG и УН-13). Выявленное дозозависимое ингибирующее действие PER на жизнеспособность изученных клеточных линий также было обусловлено индукцией апоптоза, что усиливалось при сочетании с темозоламидом. Клетки же U-138MG, имеющие высокие уровни экспрессии PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), были устойчивы к PER. Известно, что PAI-1 играет важную роль в процессах ангиогенеза в опухолевой ткани и опухолевой прогрессии. При добавлении к PER типлакстинина, ингибитора PAI-1, жизнеспособность U-138MG клеток снижалась [48].

В 2022 г. С. Yagi и соавт. [37] была изучена противоопухолевая активность PER, CBZ, VPA и LEV на 6 клеточных линиях злокачественной глиомы (A-172, AM-38, T98G, U-138MG, U-251MG и УН-13) в дозах, используемых

для лечения BTRE [37]. Установлено, что PER подавлял клеточную пролиферацию во всех 6 клеточных линиях, VPA — в 4, CBZ — в 3, а LEV — в 2 клеточных линиях. Изучение эффектов ПЭП в комбинации с темозоламидом на клеточных линиях T98G и U-251MG выявило, что PER подавлял опухолевый рост и миграцию в обеих клеточных линиях, LEV — в клетках T98G, а CBZ и VPA не оказывали эффекта [37]. Показано, что воздействие PER приводит к снижению экспрессии Rac1 и RhoA, которые составляют цитоскелет, обеспечивающий подвижность клеток. Авторы выявили уменьшение экспрессии мезенхимального маркера N-кадгерина, который участвует в миграции клеток. Это сопровождалось снижением экспрессии матриксной металлопротеиназы-2, а также увеличением экспрессии E-кадгерина, усиливающего межклеточную адгезию и снижающего подвижность клеток. Это может объяснить подавление миграции опухолевых клеток под влиянием PER. Полученные данные свидетельствуют о том, что PER может оказывать положительное влияние на результаты лечения ЗГГМ [37].

Кроме того, F. Lange и соавт. [69] экспериментально установили, что PER при добавлении к химиолучевой терапии может защищать здоровые перитуморальные ткани, сохраняя в них активность глутаматергической сети.

В 2020 г. J. Mayer и соавт. [52], изучавшие противосудорожное и противоопухолевое действие PER *in vitro*, выявили, что PER снижал поглощение глюкозы, не влияя на уровень внеклеточного глутамата. Для изучения эффектов PER *in vivo* ими была создана модель GRE: в неокортексе крыс линии Wistar ортотопически были введены клетки глиомы C6. Показано, что PER устранял патологическую электрическую активность у крыс с GRE, влияния же PER на размер опухоли или выживаемость животных авторами выявлено не было.

## РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРАМПАНЕЛА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

В 2015 г. PER был применен в составе комбинированной терапии парциальных судорог у больного мультиформной GBM без мутации IDH1 и без метилирования O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) [70]. Медиана общей выживаемости у таких больных составляет в среднем 6,5 мес. На фоне PER медиана общей выживаемости у больного GBM увеличилась примерно на год, приступы не рецидивировали, токсичность темозоламида не повышалась [70].

Применение PER у 12 больных ЗГГМ низкой и высокой степени злокачественности с фармакорезистентной эпилепсией обеспечило ответ на терапию у 9 больных (75 %), снижение частоты приступов на 50 % — у 3 (25 %), а прекращение приступов — у 6 (50 %) [11]. У 6 пациентов (50 %) авторами выявлено улучшение когнитивных

функций, что, возможно, связано с уменьшением числа применяемых ПЭП на фоне PER [11].

По данным S. Izumoto и соавт. [71], применение PER обеспечило контроль над приступами у 10 пациентов (100 %) с глиомой и фармакорезистентной эпилепсией, из них у 6 (60 %) — полное прекращение приступов. При проведении магнитно-резонансной томографии было выявлено подавление роста опухоли и уменьшение перитуморального отека, что коррелировало с концентрацией PER в плазме крови.

A.M. Dunn-Pirio и соавт. [72] показана эффективность PER в качестве дополнительного ПЭП для купирования фокальных приступов у 6 (75 %) из 8 больных BTRE, при этом у 3 (37,5 %) наблюдалось уменьшение приступов, а у других 3 (37,5 %) — улучшение контроля над приступами. Авторы отмечают, что у 5 больных были опухоли с мутацией IDH1 и у 2 — опухоли IDH1 дикого типа, у всех пациентов наблюдалось гиперметилирование MGMT.

Ретроспективный анализ данных 11 пациентов с глиомой и эпилепсией, получавших PER в течение 12 мес. в качестве дополнительной терапии, выявил ответ на терапию у 9 пациентов (81,8 %), при этом у 5 пациентов (45,5 %) приступы прекратились полностью, у 4 (36,4 %) — уменьшились на  $\geq 50$  %, и только у 2 (18,2 %) — частота приступов не изменилась [73].

Позже, в 2020 г., M. Maschio и соавт. [74] была изучена эффективность PER (средняя суточная доза 6,6 мг/сут) у 26 пациентов с BTRE, из которых 16 получали химиотерапию, а 11 — лучевую терапию. Применение PER обеспечило полное отсутствие приступов у 8 пациентов (30,8 %), уменьшение приступов на  $\geq 50$  % — у 15 (57,7 %). При этом 4 пациента (15,4 %) сообщили о нежелательных лекарственных реакциях, что потребовало у 2 пациентов снизить дозу PER, а у 2 — отменить препарат. Нейропсихологических изменений обнаружено не было. Авторы не выявили существенных различий в контроле приступов у пациентов с/без мутаций IDH1 и с/без метилирования MGMT [74].

M. Chohan и соавт. [46] показали, что добавление низкой дозы PER (2–4 мг) к монотерапии LEV (500–3000 мг) у 18 пациентов с GBM с неконтролируемыми судорогами, обеспечило полное устранение судорог у 17 пациентов (94,4 %).

По результатам проспективного обсервационного исследования PERADET, включавшего 36 больных BTRE с неконтролируемыми фокальными приступами, эффективность применения PER (2–12 мг/сут) составила 90,4 % (34 пациента), при этом полное отсутствие приступов наблюдалось у 33,3 % (12 больных) [15].

В 2021 г. J. Neugehauser и соавт. [6] показана эффективность PER у 5 пациентов при рефрактерной BTRE, у 2 из которых тяжесть состояния была обусловлена синдромом SMART (Stroke-like migraine attacks after radiation therapy). Частота ответа составила 80 %, у 2 пациентов с синдромом SMART выявлено снижение частоты

приступов на  $\geq 50$  %. J. Rossi и соавт. [55] был проведен анализ 13 исследований, размер выборки в которых варьировал от 8 до 36 пациентов, которые получали дополнительно PER (4–7 мг/сут) для лечения BTRE. Через 6–12 мес. наблюдения у 75–95 % пациентов наблюдалось прекращение приступов или снижение их частоты на  $\geq 50$  %. У 11–52 % пациентов наблюдались головокружение, зуд, беспокойство, раздражительность и только 12,5 % пациентов вынуждены были прекратить прием PER из-за возникших нежелательных лекарственных реакций. По мнению авторов, PER является эффективным и безопасным лекарственным препаратом для лечения BTRE [55].

## ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРАМПАНЕЛА В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

Углубленное изучение патогенеза BTRE позволяет определить новые мишени для лечения с меньшим риском развития нежелательных лекарственных реакций и лекарственного взаимодействия, повышая эффективность терапии и качество жизни пациентов [13]. Процессы онкогенеза и эпилептогенеза являются сложными, многофакторными и взаимосвязанными [8, 75]. Важная роль в эпилептогенезе и прогрессии опухолевого роста при GBM принадлежит глутамату и его влиянию на ионо-метаболические рецепторы: AMPA-, каинатные и NMDA-рецепторы (N-метил-D-аспартата) [12, 13, 76]. AMPA-рецепторы, обеспечивающие быструю передачу возбуждения в центральной нервной системе, обнаружены в клетках GBM [77–79]. Известно, что повышенная секреция глутамата при ЗГГМ способствует опухолевой прогрессии, развитию эпилепсии, нейродегенерации и когнитивным нарушениям [80]. Так, повышение секреции глутамата при ЗГГМ сопровождается увеличением экспрессии и активацией AMPA-рецепторов, усиливая судорожную активность и эксайтотоксичность нейронов [15, 21, 80]. При активации AMPA-рецепторов увеличивается высвобождение нейротрофического фактора роста головного мозга (BDNF), число синапсов между перитуморальными нейронами и клетками глиомы, что способствует опухолевой прогрессии [12, 13, 80]. Последнее связано с активацией нейрוליгина 3 (NLGN3), повышающего экспрессию интегрина  $\beta 3$  и чувствительность клеток GBM к апоптозу в условиях химиотерапии [22]. Одновременно увеличивается экспрессия рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), фактора роста фибробластов (FGFR), фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), что сопровождается прогрессией роста и инвазивности опухоли [10, 22]. Формирование AMPA-рецептор-зависимых синапсов нейрон-глиома ведет к их электрохимическому взаимодействию и формированию единых нейронных цепей, способствуя прогрессии опухолевого роста [79]. Это подтверждается интраоперационной электрокортикографией,

демонстрирующей повышенную возбудимость коры головного мозга, инфильтрированного глиомой [79]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что блокада и/или мутации AMPA-рецепторов обеспечивают контроль эпилепсии, подавляют связанную с кальцием опухолевую инвазию и рост GBM [22, 78, 80].

Следует отметить, что глутамат высвобождается клетками GBM через цистин/глутаматный транспортер — растворенный носитель семейства 7, член 11 (SLC7A11 или xCT) [21, 75, 81], экспрессия которого в клетках GBM часто повышена [82, 83]. Высокие уровни xCT коррелируют с высокой частотой эпилептических приступов у больных GBM [45, 75, 80]. Глутамат, уменьшая поглощение цистина посредством xCT, снижает образование эндогенных антиоксидантов, усугубляя повреждающее воздействие активных форм кислорода [13, 21]. Высокие уровни глутамата, влияя на процессы деполяризации, ведут к аномальному повышению внутриклеточного кальция и, как следствие, усугубляют эксайтотоксичность [12, 21, 75].

Известно, что с помощью астроцитарного фермента GLUL происходит превращение глутамата в глутамин, уменьшая содержание глутамата в клетке, что сопровождается снижением судорожной активности [84]. Дефицит же GLUL приводит к накоплению глутамата и возникновению судорог, что подтверждается более низким уровнем GLUL у больных GRE, по сравнению с больными GBM без эпилепсии [22, 85]. Показано, что паттерн экспрессии GLUL коррелирует с выживаемостью среди больных GBM [22, 85].

В эпилептогенезе при ЗГГМ важное значение имеет повышение ионов  $Cl^-$  в клетках глиомы и в перитуморальной ткани [45, 86]. Введение в перитуморальные ткани ГАМК после удаления глиом сопровождается увеличением более чем на 140 % экспрессии Na-K-2Cl-котранспортера 1-го типа (NKCC1), опосредующего проникновение ионов  $Cl^-$  в нейроны [45, 86]. Повышение уровня ГАМК вокруг клеток глиомы может активировать процессы возбуждения, а не торможения с повышением эпилептической активности в перитуморальной зоне [45, 86]. Увеличение уровня  $Cl^-$  в клетках глиомы, оксидативный стресс, гипоксия, ацидоз способствуют опухолевой прогрессии [21, 45, 72]. Учитывая важную роль глутамата в опухолевой инвазии и эпилептогенезе при BTRE, особый интерес представляет PER, блокирующий AMPA-рецепторы [13, 47, 55]. Показано, что PER, подавляя поступление ионов  $Na^+$  и  $K^+$  в клетку и препятствуя деполяризации нейронов и клеток глиомы, способен не только эффективно контролировать приступы при BTRE, но и подавлять опухолевую прогрессию [12, 13, 54]. PER также снижает поглощение глюкозы, уровень глутамата, увеличивает экспрессию гена *GLUL* и ее активность [53, 67, 79].

Важное значение в эффективности PER принадлежит активации процессов апоптоза в клеточных линиях злокачественной глиомы, способности подавлять миграцию опухолевых клеток, а также защитное действие

на здоровые перитуморальные ткани при проведении химиолучевого лечения [37, 48, 69].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты экспериментальных исследований позволяют сделать вывод, что PER обладает противоопухолевым потенциалом, не снижает эффективность противоопухолевых препаратов и даже способен проявлять свойства адьюванта при радиохимиотерапии, что повышает его значимость в лечении больных BTRE [48, 67, 69].

Результаты клинических исследований, несмотря на небольшое их количество, незначительную выборку, свидетельствуют о возможной эффективности PER в качестве монотерапии или дополнительного ПЭП в лечении пациентов с BTRE [15, 71, 74].

В разных исследованиях показано, что количество больных BTRE, ответивших на терапию PER, составило от 75 до 100 %, при этом полное отсутствие приступов наблюдалось у 33,3–94,4 % пациентов, снижение частоты приступов  $\geq 50$  % — у 12,5–57 % [11, 46, 72].

Судить о большей эффективности PER у больных BTRE с мутациями IDH/метилованием MGMT на основании имеющихся данных клинических исследований не представляется возможным и требует дальнейшего изучения [13].

Данные большинства клинических исследований свидетельствуют о хорошей переносимости PER у больных BTRE, а описанные нежелательные лекарственные реакции незначительны и не требуют его отмены [87, 88]. Из нежелательных лекарственных реакций у больных BTRE PER может вызвать повышенную раздражительность, враждебность, вследствие чего его не применяют или применяют с осторожностью у пациентов с серьезными психическими заболеваниями [87, 88]. Предикторами агрессии выступают высокие дозы PER (8 мг/сут и более), наличие психотических/депрессивных симптомов, а также колебания уровня глутамата в миндалине, гипоталамусе и в периакведуктальном сером веществе [64, 89]. Наконец, развитие агрессии и гнева, ряда жалоб (головная боль, головокружение, беспокойство) могут быть обусловлены опухолью и ее прогрессией [43, 64]. Это требует учета сроков возникновения жалоб и дозы применения PER [53, 88].

На переносимость ПЭП у больных BTRE может оказывать влияние химиолучевая терапия, нередко усугубляя/провоцируя развитие нежелательных лекарственных реакций ПЭП [64].

Таким образом, данные, имеющиеся на сегодняшний день, свидетельствуют о том, что PER является эффективным и безопасным лекарственным препаратом и может использоваться в качестве нового дополнительного средства для контроля эпилептических приступов у больных BTRE, в том числе в случае рефрактерной BTRE, а также у больных с синдромом SMART.

Учитывая значимость проблемы лечения BTRE, клиническую эффективность и хорошую переносимость PER у больных BTRE, выявленное противоопухолевое действие, хорошую совместимость с темозоломидом, наличие радио-защитного эффекта на перитуморальные ткани, необходимы дальнейшие контролируемые исследования с привлечением большего количества пациентов для углубленного изучения механизмов противосудорожной и противоопухолевой эффективности PER в лечении больных BTRE.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Юи Ванг, Н.А. Муфазалова, Л.Ф. Муфазалова, Н.В. Ильясова, Р.Р. Мурадова, И.Э. Киёмов, Л.Ш. Давурова, А.В. Самородов — анализ полученных данных, обзор литературы, внесение окончательной правки; концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, привлечение финансирования.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00144 «Создание средства для коррекции депрессии при нарушении мозгового кровообращения»,

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFO

**Authors' contributions.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: Y. Wang, N.A. Mufazalova, L.F. Mufazalova, N.V. Ilyasova, R.R. Muradova, I.E. Kiyomov, L.Sh. Davurova, A.V. Samorodov — analysis of the obtained data, literature review, final correction; concept and design of the study, collection and processing of materials, fundraising.

**Funding source.** The study was carried out with the financial support of a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23-25-00144 “Creation of a means for correcting depression in violation of cerebral circulation”, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, RB).

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ostrom Q.T., Patil N., Cioffi G., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2013–2017 // *Neuro Oncol.* 2020. Vol. 22, N S1. P. iv1–iv96. doi: 10.1093/neuonc/noaa200
- Shabanov P.D., Fisher E.L., Uraikov A.L. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation // *J Med Pharm Allied Sci.* 2022. Vol. 11. P. 5489–5493. doi: 10.55522/jmpas.V11i16.4604
- Hey G., Rao R., Carter A., et al. Ligand-gated ion channels: Prognostic and therapeutic implications for gliomas // *J Pers Med.* 2023. Vol. 13, N 5. ID 853. doi: 10.3390/jpm13050853
- Грецких К.В., Токарев А.С. Глиомы высокой степени злокачественности: обзор литературы. Часть 1. Эпидемиология, классификация и подходы к комбинированному лечению // *Нейрохирургия.* 2021. Т. 23, № 1. С. 124–134. EDN: UDKRQA doi: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-124-134
- Jahangir M., Nicholas G.A., Mohtashem S. Epidemiology of brain and spinal tumors. 1<sup>st</sup> ed. / M. Jahangir, G.A. Nicholas, S. Mohtashem, editors. Academic Press, 2021. P. 129–145.
- Heugenhauser J., Iglseider S., Muigg A., et al. Perampanel in brain tumor and SMART-syndrome related epilepsy — A single institutional experience // *J Neurol Sci.* 2021. Vol. 423. ID 117386. doi: 10.1016/j.jns.2021.117386
- Ius T., Pauletto G., Tomasino B., et al. Predictors of postoperative seizure outcome in low grade glioma: from volumetric analysis to molecular stratification // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12, N 2. ID 397. doi: 10.3390/cancers12020397
- Rudà R., Mo F., Pellerino A. Epilepsy in brain metastasis: an emerging entity // *Curr Treat Options Neurol.* 2020. Vol. 22, N 2. ID 6. doi: 10.1007/s11940-020-0613-y
- Ураков А.Л., Шабанов П.Д. Опиоидная, каннабиноидная, кокаиновая и метамфетаминная эпидемии. История, факторы риска, связанные с ними, и особенности действия наркотиков // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2023. Т. 14, № 4. С. 251–262. EDN: RSBFCF doi: 10.17816/phbn568586
- Sánchez-Villalobos J.M., Aledo-Serrano Á., Villegas-Martínez I., et al. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice in common clinical scenarios // *Front Pharmacol.* 2022. Vol. 13. ID 991244. doi: 10.3389/fphar.2022.991244
- Vecht C., Duran-Peña A., Houillier C., et al. Seizure response to perampanel in drug-resistant epilepsy with gliomas: Early observations // *J Neurooncol.* 2017. Vol. 133. P. 603–607. doi: 10.1007/s11060-017-2473-1
- Wirsching H.-G., Weller M. Does neuronal activity promote glioma progression? // *Trends Cancer.* 2020. Vol. 6, N 1. P. 1–3. doi: 10.1016/j.trecan.2019.11.002
- Tabaee Damavandi P., Pasini F., Fanella G., et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: A systematic review // *Brain Sci.* 2023. Vol. 13, N 2. ID 326. doi: 10.3390/brainsci13020326
- Cacho-Diaz B., San-Juan D., Salmeron K., et al. Choice of antiepileptic drugs affects the outcome in cancer patients with seizures // *Clin Transl Oncol.* 2018. Vol. 20, N 12. P. 1571–1576. doi: 10.1007/s12094-018-1892-6
- Coppola A., Zarabla A., Maialetti A., et al. Perampanel confirms to be effective and well-tolerated as an add-on treatment in patients with brain tumor-related epilepsy (PERADET study) front // *Neurol.* 2020. Vol. 11. ID 592. doi: 10.3389/fneur.2020.00592
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA

- statement // *PLoS Med.* 2009. Vol. 6, N 7. ID e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
17. Alifieris C., Trafalis D.T. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment // *Pharmacol Ther.* 2015. Vol. 152. P. 63–82. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.05.005
18. Hu S., Kao H.-Y., Yang T., Wang Y. Early and Bi-hemispheric seizure onset in a rat glioblastoma Multiforme model // *Neurosci Lett.* 2022. Vol. 766. ID 136351. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136351
19. Кальянго К., Дяченко А.А., Богданов Д.В., и др. Рост заболеваемости глиобластомой на фоне уменьшения частоты опухолей головного мозга в 2000–2020 гг.: популяционное регистровое исследование // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2022. Т. 86, № 5. С. 2836. EDN: GHQEXS doi: 10.17116/neiro20228605128
20. Laghari A.A., Ahmed S.I., Qadeer N., Shamim M.S. Choice of therapeutic anti-seizure medication in patients with brain tumour // *J Pak Med Assoc.* 2019. Vol. 69. P. 442–444.
21. Lange F., Hörschemeyer J., Kirschstein T. Glutamatergic mechanisms in glioblastoma and tumor-associated epilepsy // *Cells.* 2021. Vol. 10, N 5. ID 1226. doi: 10.3390/cells10051226
22. Shabanov P.D., Nozdrachev A.D., Lebedev A.A., Lebedev V.A. Neurochemical organization of the brain reinforcing systems // *Russian Journal of Physiology.* 2000. Vol. 86, N 8. P. 935–945.
23. Schaff L.R., Mellingshoff I.K. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: A review // *JAMA.* 2023. Vol. 329, N 7. P. 574–587. doi: 10.1001/jama.2023.0023
24. Solomons M.R., Jaunmuktane Z., Weil R.S., et al. Seizure outcomes and survival in adult low-grade glioma over 11 years: living longer and better // *Neurooncol Pract.* 2020. Vol. 7, N 2. P. 196–201. doi: 10.1093/nop/npz056
25. van der Meer P.B., Taphoorn M.J.B., Koekkoek J.A.F. Management of epilepsy in brain tumor patients // *Curr Opin Oncol.* 2022. Vol. 34, N 6. P. 685–690. doi: 10.1097/CCO.0000000000000876
26. Seidel S., Wehner T., Miller D., et al. Brain tumor related epilepsy: pathophysiological approaches and rational management of antiseizure medication // *Neurol Res Pract.* 2022. Vol. 4, N 1. ID 45. doi: 10.1186/s42466-022-00205-9
27. Englot D.J., Berger M.S., Chang E.F., Garcia P.A. Characteristics and treatment of seizures in patients with high-grade glioma: a review // *Neurosurg Clin N Am.* 2012. Vol. 23, N 2. P. 227–235. doi: 10.1016/j.nec.2012.01.009
28. Youngerman B.E., Joiner E.F., Wang X., et al. Patterns of seizure prophylaxis after oncologic neurosurgery // *J Neurooncol.* 2020. Vol. 146, N 1. P. 171–180. doi: 10.1007/s11060-019-03362-1
29. Maialetti A., Maschio M., Zarabla A., et al. Multimodal pathway for brain tumor-related epilepsy patients: Observational study // *Acta Neurol Scand.* 2020. Vol. 141, N 6. P. 450–462. doi: 10.1111/ane.13228
30. Hills K.E., Kostarelos K., Wykes R.C. Converging mechanisms of epileptogenesis and their insight in glioblastoma // *Front Mol Neurosci.* 2022. Vol. 15. ID 903115. doi: 10.3389/fnmol.2022.903115
31. Airapetov M.I., Eresko S.O., Lebedev A.A. Expression of the growth hormone secretagogue receptor 1a (GHS-R1a) in the brain // *Physiol Rep.* 2021. Vol. 9, N 21. ID e15113. doi: 10.14814/phy2.15113
32. Stella M., Baiardi G., Pasquariello S., et al. Antitumor potential of antiepileptic drugs in human glioblastoma: pharmacological targets and clinical benefits // *Biomedicines.* 2023. Vol. 11, N 2. ID 582. doi: 10.3390/biomedicines11020582
33. Liang S., Fan X., Zhao M., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy // *Cancer Med.* 2019. Vol. 8, N 10. P. 4527–4535. doi: 10.1002/cam4.2362
34. Ryu J.Y., Min K.L., Chang M.J. Effect of anti-epileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme: A retrospective, single-center study // *PLoS ONE.* 2019. Vol. 14. ID 0225599. doi: 10.1371/journal.pone.0225599
35. Chen D.Y., Chen C.C., Crawford J.R., Wang S.G. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management // *J Neurooncol.* 2018. Vol. 139. P. 13–21. doi: 10.1007/s11060-018-2862-0
36. Dührsen L., Sauvigny T., Ricklefs F.L., et al. Seizures as presenting symptom in patients with glioblastoma // *Epilepsia.* 2019. Vol. 60, N 1. P. 149–154. doi: 10.1111/epi.14615
37. Yagi C., Tatsuoka J., Sano E., et al. Antitumor effects of antiepileptic drugs in malignant glioma cells // *Oncol Rep.* 2022. Vol. 48, N 6. ID 216. doi: 10.3892/or.2022.8431
38. Ahmadipour Y., Rauschenbach L., Santos A., et al. Preoperative and early postoperative seizures in patients with glioblastoma — two sides of the same coin? // *Neurooncol Adv.* 2020. Vol. 3, N 1. ID vdaa158. doi: 10.1093/noonjnl/vdaa158
39. de Bruin M.E., van der Meer P.B., Dirven L., et al. Efficacy of antiepileptic drugs in glioma patients with epilepsy: a systematic review // *Neurooncol Pract.* 2021. Vol. 8, N 5. P. 501–517. doi: 10.1093/nop/npab030
40. Wach J., Güresir Á., Hamed M., et al. Impact of levetiracetam treatment on 5-aminolevulinic acid fluorescence expression in IDH1 wild-type glioblastoma // *Cancers (Basel).* 2022. Vol. 14, N 9. ID 2134. doi: 10.3390/cancers14092134
41. Sachdev B., Rees J. Incidentalomas to glioblastoma multiforme // *Oxf Med Case Rep.* 2014. Vol. 2014, N 5. P. 96–97. doi: 10.1093/omcr/omu036
42. Zheng Y., Yang Y., Ng M.H., et al. Effect of perioperative seizures on mortality and recurrence in patients with brain metastases // *Front Oncol.* 2022. Vol. 12. ID 1048304. doi: 10.3389/fonc.2022.1048304
43. Armstrong T.S., Grant R., Gilbert M.R., et al. Epilepsy in glioma patients: Mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy // *Neuro-Oncology.* 2016. Vol. 18, N 6. P. 779–789. doi: 10.1093/neuonc/nov269
44. Cucchiara F., Ferraro S., Luci G., Bocci G. Relevant pharmacological interactions between alkylating agents and antiepileptic drugs: Preclinical and clinical data // *Pharmacol Res.* 2022. Vol. 175. ID 105976. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105976
45. Лебедева А.В., Бурд С.Г., Власов П.Н., и др. Лечение эпилепсии, ассоциированной с первичными и метастатическими опухолями головного мозга // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021. Т. 13, № 3. С. 286–304. EDN: ZQEZOА doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.099
46. Chonan M., Saito R., Kanamori M., et al. Experience of low dose peramppanel to add-on in glioma patients with levetiracetam-uncontrollable epilepsy // *Neurol Med Chir.* 2020. Vol. 60, N 1. P. 37–44. doi: 10.2176/nmc.oa.2018-0245
47. Муфазалова Н.А., Валеева Л.А., Муфазалова Л.Ф., Батракова К.В. Нежелательные лекарственные реакции. Взаимодействие лекарственных средств. Противозипилептические препараты. Уфа: Принт+, 2021.
48. Tatsuoka J., Sano E., Hanashima Y., et al. Anti-tumor effects of peramppanel in malignant glioma cells // *Oncol Lett.* 2022. Vol. 24, N 6. ID 421. doi: 10.3892/ol.2022.13541

49. Ogunsakin O., Tumenta T., Louis-Jean S., et al. Levetiracetam induced behavioral abnormalities in a patient with seizure disorder: a diagnostic challenge // *Case Rep Psychiatry*. 2020. Vol. 2020. ID 8883802. doi: 10.1155/2020/8883802
50. Chen J.-S., Clarke R., Haddad A.F., et al. The effect of levetiracetam treatment on survival in patients with glioblastoma: a systematic review and meta-analysis // *J Neurooncol*. 2022. Vol. 156, N 2. P. 257–267. doi: 10.1007/s11060-021-03940-2
51. Kanner A.M., Bicchi M.M. Antiseizure medications for adults with epilepsy: A review // *JAMA*. 2022. Vol. 327, N 13. P. 1269–1281. doi: 10.1001/jama.2022.3880
52. Mayer J., Kirschstein T., Resch T., et al. Perampanel attenuates epileptiform phenotype in C6 glioma // *Neurosci Lett*. 2020. Vol. 715. ID 134629. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134629
53. Piña-Garza J.E., Rosenfeld W., Saeki K., et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: Post hoc analysis of six randomized studies // *Epilepsy Behav*. 2020. Vol. 104. ID 106876. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106876
54. Lavu A., Aboulatta L., Abou-Setta A.M., et al. Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Seizure*. 2022. Vol. 102. P. 54–60. doi: 10.1016/j.seizure.2022.09.020
55. Rossi J., Cavallieri F., Bassi M.C., et al. Efficacy and tolerability of perampanel in brain tumor-related epilepsy: A systematic review // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, N 3. ID 651. doi: 10.3390/biomedicines11030651
56. Steinhoff B.J., Klein P., Klitgaard H., et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review // *Epilepsy Behav*. 2021. Vol. 118. ID 107939. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107939
57. Sagar P., Wawryk O., Vogrin S., et al. Efficacy and tolerability of adjunctive perampanel: an Australian multicenter real-world observational study in refractory focal and generalized epilepsy syndromes // *Epilepsy Behav*. 2021. Vol. 119. ID 107935. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107935
58. French J.A., Krauss G.L., Steinhoff B.J., et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305 // *Epilepsia*. 2013. Vol. 54, N 1. P. 117–125. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x
59. Krauss G.L., Serratosa J.M., Villanueva V., et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures // *Neurology*. 2012. Vol. 78, N 18. P. 1408–1415. doi: 10.1212/WNL.0b013e318254473a
60. Kwan P., Brodie M.J., Laurenza A., et al. Analysis of pooled phase III trials of adjunctive perampanel for epilepsy: Impact of mechanism of action and pharmacokinetics on clinical outcomes // *Epilepsy Res*. 2015. Vol. 117. P. 117–124. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.09.002
61. Gidal B.E., Ferry J., Majid O., Hussein Z. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures // *Epilepsia*. 2013. Vol. 54, N 8. P. 1490–1497. doi: 10.1111/epi.12240
62. Lattanzi S., Cagnetti C., Foschi N., et al. Adjunctive perampanel in older patients with epilepsy: A multicenter study of clinical practice // *Drugs Aging*. 2021. Vol. 38, N 7. P. 603–610. doi: 10.1007/s40266-021-00865-3
63. Witt J.A., Helmstaedter C. The impact of perampanel on cognition: A systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy // *Seizure*. 2022. Vol. 94. P. 107–111. doi: 10.1016/j.seizure.2021.12.001
64. Akyüz E., Köklü B., Ozenen C., et al. Elucidating the potential side effects of current anti-seizure drugs for epilepsy // *Curr Neuropharmacol*. 2021. Vol. 19, N 11. P. 1865–1883. doi: 10.2174/1570159X19666210826125341
65. Cunningham M. Targeting elevated glutamate in brain tumour related epilepsy // *Epilepsia*. 2016. Vol. 57, N S2. P. 226. doi: 10.1111/epi.13610
66. Lai M.-C., Tzeng R.-C., Huang C.-W., Wu S.-N. The novel direct modulatory effects of perampanel, an antagonist of AMPA receptors, on voltage-gated sodium and M-type potassium currents // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, N 10. ID 638. doi: 10.3390/biom9100638
67. Lange F., Weßlau K., Porath K., et al. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release *in vitro* // *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14. ID 0211644. doi: 10.1371/journal.pone.0211644
68. Salmaggi A., Corno C., Maschio M., et al. Synergistic effect of perampanel and temozolomide in human glioma cell lines // *J Pers Med*. 2021. Vol. 11. ID 390. doi: 10.3390/jpm11050390
69. Lange F., Hartung J., Liebelt C., et al. Perampanel add-on to standard radiochemotherapy *in vivo* promotes neuroprotection in a Rodent F98 glioma model // *Front Neurosci*. 2020. Vol. 14. ID 598266. doi: 10.3389/fnins.2020.598266
70. Rösche J., Piek J., Hildebrandt G., et al. Perampanel in the treatment of a patient with glioblastoma multiforme without IDH1 mutation and without MGMT promotor methylation // *Neurol Psychiatr*. 2015. Vol. 83, N 5. P. 286–289. doi: 10.1055/s-0034-1399459
71. Izumoto S., Miyauchi M., Tasaki T., et al. Seizures and tumor progression in glioma patients with uncontrollable epilepsy treated with perampanel // *Anticancer Res*. 2018. Vol. 38, N 7. P. 4361–4366. doi: 10.21873/anticancer.12737
72. Dunn-Pirio A.M., Woodring S., Lipp E., et al. Adjunctive perampanel for glioma-associated epilepsy // *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018. Vol. 10. P. 114–117. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.09.003
73. Maschio M., Pualetto G., Zarabla A., et al. Perampanel in patients with brain tumor-related epilepsy in real-life clinical practice: A retrospective analysis // *Int J Neurosci*. 2019. Vol. 129, N 6. P. 593–597. doi: 10.1080/00207454.2018.1555160
74. Maschio M., Zarabla A., Maialetti A., et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: Observational pilot study // *Brain Behav*. 2020. Vol. 10, N 6. ID 01612. doi: 10.1002/brb3.1612
75. Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Яковенко А.И., и др. Роль экспрессии глутамин-синтетазы и транспортера цистин/глутамата (SLC7A11, xCT) в патогенезе развития эпилепсии у пациентов с супратенториальными глиомами головного мозга // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022. Т. 14, № 2. С. 204–213. EDN: ZITPYJ doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.118
76. Müller-Längle A., Lutz H., Hehlhans S., et al. NMDA receptor-mediated signaling pathways enhance radiation resistance, survival and migration in glioblastoma cells — a potential target for adjuvant radiotherapy // *Cancers*. 2019. Vol. 11, N 4. ID 503. doi: 10.3390/cancers11040503
77. Brocke K.S., Staufner C., Luksch H., et al. Glutamate receptors in pediatric tumors of the central nervous system // *Cancer Biol Ther*. 2010. Vol. 9, N 6. P. 455–468. doi: 10.4161/cbt.9.6.10898
78. Venkataramani V., Tanev D.I., Strahle C., et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression // *Nature*. 2019. Vol. 573, N 7775. P. 532–538. doi: 10.1038/s41586-019-1564-x
79. Venkatesh H.S., Morishita W., Geraghty A.C., et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits // *Nature*. 2019. Vol. 573, N 7775. P. 539–545. doi: 10.1038/s41586-019-1563-y

**80.** Radin D.P., Tsirka S.E. Interactions between tumor cells, neurons, and microglia in the glioma microenvironment // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 22. ID 8476. doi: 10.3390/ijms21228476

**81.** Lo M., Wang Y.-Z., Gout P.W. The x(c)-cystine/glutamate antiporter: A potential target for therapy of cancer and other diseases // *J Cell Physiol.* 2008. Vol. 215, N 3. P. 593–602. doi: 10.1002/jcp.21366

**82.** Takeuchi S., Wada K., Toyooka T., et al. Increased xCT expression correlates with tumor invasion and outcome in patients with glioblastomas // *Neurosurgery.* 2013. Vol. 72, N 1. P. 33–41. doi: 10.1227/NEU.0b013e318276b2de

**83.** Long Y., Tao H., Karachi A., Grippin A.J., et al. Dysregulation of glutamate transport enhances TREG function that promotes VEGF blockade resistance in glioblastoma // *Cancer Res.* 2020. Vol. 80, N 3. P. 499–509. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1577

**84.** Xuan D.T.M., Wu C.-C., Wang W.-J., et al. Glutamine synthetase regulates the immune microenvironment and cancer development through the inflammatory pathway // *Int J Med Sci.* 2023. Vol. 20, N 1. P. 35–49. doi: 10.7150/ijms.75625

**85.** Rosati A., Poliani P.L., Todeschini A., et al. Glutamine synthetase expression as a valuable marker of epilepsy and longer survival in

newly diagnosed glioblastoma multiforme // *Neuro Oncol.* 2013. Vol. 15, N 5 P. 618–625. doi: 10.1093/neuonc/nos338

**86.** Pallud J., Le Van Quyen M., Bielle F., et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma // *Sci Transl Med.* 2014. Vol. 6, N 244. P. 244–289. doi: 10.1126/scitranslmed.3008065

**87.** Chen Z., Brodie M.J., Liew D., Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study // *JAMA Neurol.* 2018. Vol. 75, N 3. P. 279–286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949

**88.** Löscher W., Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: From bromide salts to cenobamate and beyond // *CNS Drugs.* 2021. Vol. 35, N 9 P. 935–963. doi: 10.1007/s40263-021-00827-8.

**89.** Lee S.-A., Jeon J.Y., Kim H.-W. Effect of perampanel on aggression in patients with refractory focal epilepsy: A 6-month longitudinal study // *Epilepsy Behav.* 2020. Vol. 102. ID 106658. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106658

## REFERENCES

**1.** Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2013–2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(S1):iv1–iv96. doi: 10.1093/neuonc/noaa200

**2.** Shabanov PD, Fisher EL, Urakov AL. Hydrogen peroxide formulations and methods of their use for blood oxygen saturation. *J Med Pharm Allied Sci.* 2022;11:5489–5493. doi: 10.55522/jmpas.V11i6.4604

**3.** Hey G, Rao R, Carter A, et al. Ligand-gated ion channels: Prognostic and therapeutic implications for gliomas. *J Pers Med.* 2023;13(5):853. doi: 10.3390/jpm13050853

**4.** Gretsikh KV, Tokarev AS. High-grade gliomas: a literature review. Part 1. Epidemiology, classification and approaches to combination treatment. *Russian journal of neurosurgery.* 2021;23(1):124–134. EDN: UDKRQA doi: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-124-134

**5.** Jahangir M, Nicholas GA, Mohtashem S., editors. *Epidemiology of brain and spinal tumors. 1<sup>st</sup> ed.* Academic Press; 2021. P. 129–145.

**6.** Heugenhauer J, Iglseider S, Muigg A, et al. Perampanel in brain tumor and SMART-syndrome related epilepsy — A single institutional experience. *J Neurol Sci.* 2021;423:117386. doi: 10.1016/j.jns.2021.117386

**7.** Ius T, Pauletto G, Tomasino B, et al. Predictors of postoperative seizure outcome in low grade glioma: from volumetric analysis to molecular stratification. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):397. doi: 10.3390/cancers12020397

**8.** Rudà R, Mo F, Pellerino A. Epilepsy in brain metastasis: an emerging entity. *Curr Treat Options Neurol.* 2020;22(2):6 doi: 10.1007/s11940-020-0613-y

**9.** Urakov AL, Shabanov PD. Opioid, cannabinoid, cocaine, and methamphetamine epidemics: History, risk factors associated with them, and characteristics of drug action. *Psychopharmacology and biological narcology.* 2023;14(4):251–262. EDN: RSBFCF doi: 10.17816/phbn568586

**10.** Sánchez-Villalobos JM, Aledo-Serrano Á, Villegas-Martínez I, et al. Epilepsy treatment in neuro-oncology: A rationale for drug choice

in common clinical scenarios. *Front Pharmacol.* 2022;13:991244. doi: 10.3389/fphar.2022.991244

**11.** Vecht C, Duran-Peña A, Houillier C, et al. Seizure response to perampanel in drug-resistant epilepsy with gliomas: Early observations. *J Neurooncol.* 2017;133:603–607. doi: 10.1007/s11060-017-2473-1

**12.** Wirsching H-G, Weller M. Does neuronal activity promote glioma progression? *Trends Cancer.* 2020;6(1):1–3. doi: 10.1016/j.trecan.2019.11.002

**13.** Tabae Damavandi P, Pasini F, Fanella G, et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: A systematic review. *Brain Sci.* 2023;13(2):326. doi: 10.3390/brainsci13020326

**14.** Cacho-Diaz B, San-Juan D, Salmeron K, et al. Choice of antiepileptic drugs affects the outcome in cancer patients with seizures. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(12):1571–1576. doi: 10.1007/s12094-018-1892-6

**15.** Coppola A, Zarabla A, Maialetti A, et al. Perampanel confirms to be effective and well-tolerated as an add-on treatment in patients with brain tumor-related epilepsy (PERADET study) *front. Neurol.* 2020;11:592. doi: 10.3389/fneur.2020.00592

**16.** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

**17.** Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther.* 2015;152:63–82. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.05.005

**18.** Hu S, Kao H-Y, Yang T, Wang Y. Early and Bi-hemispheric seizure onset in a rat glioblastoma Multiforme model. *Neurosci Lett.* 2022;766:36351. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136351

**19.** Kalyango K, Dyachenko AA, Bogdanov DV, et al. Increment of the incidence of glioblastoma following decrease in the incidence of brain tumors in 2000–2020: a population-based registry study. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2022;86(5):2836. EDN: GHQEXS doi: 10.17116/neiro20228605128

**20.** Laghari AA, Ahmed SI, Qadeer N, Shamim MS. Choice of therapeutic anti-seizure medication in patients with brain tumour. *J Pak Med Assoc.* 2019;69:442–444.

21. Lange F, Hörnschemeyer J, Kirschstein T. Glutamatergic mechanisms in glioblastoma and tumor-associated epilepsy. *Cells*. 2021;10(5):1226. doi: 10.3390/cells10051226
22. Shabanov PD, Nozdrachev AD, Lebedev AA, Lebedev VA. Neurochemical organization of the brain reinforcing systems. *Russian Journal of Physiology*. 2000;86(8):935–945.
23. Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: A review. *JAMA*. 2023;329(7):574–587. doi: 10.1001/jama.2023.0023
24. Solomons MR, Jaunmuktane Z, Weil RS, et al. Seizure outcomes and survival in adult low-grade glioma over 11 years: living longer and better. *Neurooncol Pract*. 2020;7(2):196–201. doi: 10.1093/nop/npz056
25. van der Meer PB, Taphoorn MJB, Koekkoek JAF. Management of epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Oncol*. 2022;34(6):685–690. doi: 10.1097/CCO.0000000000000876
26. Seidel S, Wehner T, Miller D, et al. Brain tumor related epilepsy: pathophysiological approaches and rational management of antiseizure medication. *Neurol Res Pract*. 2022;4(1):45. doi: 10.1186/s42466-022-00205-9
27. Englot DJ, Berger MS, Chang EF, Garcia PA. Characteristics and treatment of seizures in patients with high-grade glioma: a review. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23(2):227–235. doi: 10.1016/j.nec.2012.01.009
28. Youngerman BE, Joiner EF, Wang X, et al. Patterns of seizure prophylaxis after oncologic neurosurgery. *J Neurooncol*. 2020;146(1):171–180. doi: 10.1007/s11060-019-03362-1
29. Maialetti A, Maschio M, Zarabla A, et al. Multimodal pathway for brain tumor-related epilepsy patients: Observational study. *Acta Neurol Scand*. 2020;141(6):450–462. doi: 10.1111/ane.13228
30. Hills KE, Kostarelos K, Wykes RC. Converging mechanisms of epileptogenesis and their insight in glioblastoma. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:903115. doi: 10.3389/fnmol.2022.903115
31. Airapetov MI, Eresko SO, Lebedev AA. Expression of the growth hormone secretagogue receptor 1a (GHS-R1a) in the brain. *Physiol Rep*. 2021;9(21):e15113. doi: 10.14814/phy2.15113
32. Stella M, Baiardi G, Pasquariello S, et al. Antitumor potential of antiepileptic drugs in human glioblastoma: pharmacological targets and clinical benefits. *Biomedicines*. 2023;11(2):582. doi: 10.3390/biomedicines11020582
33. Liang S, Fan X, Zhao M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult diffuse glioma-related epilepsy. *Cancer Med*. 2019;8(10):4527–4535. doi: 10.1002/cam4.2362
34. Ryu JY, Min KL, Chang MJ. Effect of anti-epileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme: A retrospective, single-center study. *PLoS ONE*. 2019;14:0225599. doi: 10.1371/journal.pone.0225599
35. Chen DY, Chen CC, Crawford JR, Wang SG. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol*. 2018;139:13–21. doi: 10.1007/s11060-018-2862-0
36. Dührsen L, Sauvigny T, Ricklefs FL, et al. Seizures as presenting symptom in patients with glioblastoma. *Epilepsia*. 2019;60(1):149–154. doi: 10.1111/epi.14615
37. Yagi C, Tatsuoka J, Sano E, et al. Antitumor effects of antiepileptic drugs in malignant glioma cells. *Oncol Rep*. 2022;48(6):216. doi: 10.3892/or.2022.8431
38. Ahmadipour Y, Rauschenbach L, Santos A, et al. Preoperative and early postoperative seizures in patients with glioblastoma — two sides of the same coin? *Neurooncol Adv*. 2020;3(1):vdaa158. doi: 10.1093/noonj/vdaa158
39. de Bruin ME, van der Meer PB, Dirven L, et al. Efficacy of anti-epileptic drugs in glioma patients with epilepsy: a systematic review. *Neurooncol Pract*. 2021;8(5):501–517. doi: 10.1093/nop/npab030
40. Wach J, Güresir Á, Hamed M, et al. Impact of levetiracetam treatment on 5-aminolevulinic acid fluorescence expression in IDH1 wild-type glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2134. doi: 10.3390/cancers14092134
41. Sachdev B, Rees J. Incidentalomas to glioblastoma multiforme. *Oxf Med Case Rep*. 2014;2014(5):96–97. doi: 10.1093/omcr/omu036
42. Zheng Y, Yang Y, Ng MH, et al. Effect of perioperative seizures on mortality and recurrence in patients with brain metastases. *Front Oncol*. 2022;12:1048304. doi: 10.3389/fonc.2022.1048304
43. Armstrong TS, Grant R, Gilbert MR, et al. Epilepsy in glioma patients: Mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro-Oncology*. 2016;18(6):779–789. doi: 10.1093/neuonc/nov269
44. Cucchiara F, Ferraro S, Luci G, Bocci G. Relevant pharmacological interactions between alkylating agents and antiepileptic drugs: Preclinical and clinical data. *Pharmacol Res*. 2022;175:105976. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105976
45. Lebedeva AV, Burd SG, Vlasov PN, et al. Treatment of epilepsy associated with primary and metastatic brain tumors. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2021;13(3):286–304. EDN: ZQEZOA doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.099
46. Chonan M, Saito R, Kanamori M, et al. Experience of low dose perampanel to add-on in glioma patients with levetiracetam-uncontrollable epilepsy. *Neurol Med Chir*. 2020;60(1):37–44. doi: 10.2176/nmc.oa.2018-0245
47. Mufazalova NA, Valeeva LA, Mufazalova LF, Batrakova KV. *Undesirable drug reactions. Drug interactions. Antiepileptic drugs. Ufa: Print+; 2021. (In Russ.)*
48. Tatsuoka J, Sano E, Hanashima Y, et al. Anti-tumor effects of perampanel in malignant glioma cells. *Oncol Lett*. 2022;24(6):421. doi: 10.3892/ol.2022.13541
49. Ogunsakin O, Tumenta T, Louis-Jean S, et al. Levetiracetam induced behavioral abnormalities in a patient with seizure disorder: a diagnostic challenge. *Case Rep Psychiatry*. 2020;2020:8883802. doi: 10.1155/2020/8883802
50. Chen J-S, Clarke R, Haddad AF, et al. The effect of levetiracetam treatment on survival in patients with glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2022;156(2):257–267. doi: 10.1007/s11060-021-03940-2
51. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: A review. *JAMA*. 2022;327(13):1269–1281. doi: 10.1001/jama.2022.3880
52. Mayer J, Kirschstein T, Resch T, et al. Perampanel attenuates epileptiform phenotype in C6 glioma. *Neurosci Lett*. 2020;715:134629. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134629
53. Piña-Garza JE, Rosenfeld W, Saeki K, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: Post hoc analysis of six randomized studies. *Epilepsy Behav*. 2020;104:106876. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106876
54. Lavu A, Aboulatta L, Abou-Setta AM, et al. Efficacy and safety of perampanel in epilepsy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Seizure*. 2022;102:54–60. doi: 10.1016/j.seizure.2022.09.020

55. Rossi J, Cavallieri F, Bassi MC, et al. Efficacy and tolerability of perampanel in brain tumor-related epilepsy: A systematic review. *Biomedicines*. 2023;11(3):651. doi: 10.3390/biomedicines11030651
56. Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2021;118:107939. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107939
57. Sagar P, Wawryk O, Vogrin S, et al. Efficacy and tolerability of adjuvant perampanel: an Australian multicenter real-world observational study in refractory focal and generalized epilepsy syndromes. *Epilepsy Behav*. 2021;119:107935. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107935
58. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013;54(1):117–125. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x
59. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;78(18):1408–1415. doi: 10.1212/WNL.0b013e318254473a
60. Kwan P, Brodie MJ, Laurenza A, et al. Analysis of pooled phase III trials of adjunctive perampanel for epilepsy: Impact of mechanism of action and pharmacokinetics on clinical outcomes. *Epilepsy Res*. 2015;117:117–124. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.09.002
61. Gidal BE, Ferry J, Majid O, Hussein Z. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2013;54(8):1490–1497. doi: 10.1111/epi.12240
62. Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, et al. Adjunctive perampanel in older patients with epilepsy: A multicenter study of clinical practice. *Drugs Aging*. 2021;38(7):603–610. doi: 10.1007/s40266-021-00865-3
63. Witt JA, Helmstaedter C. The impact of perampanel on cognition: A systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy. *Seizure*. 2022;94:107–111. doi: 10.1016/j.seizure.2021.12.001
64. Akyüz E, Köklü B, Ozenen C, et al. Elucidating the potential side effects of current anti-seizure drugs for epilepsy. *Curr Neuroparmacol*. 2021;19(11):1865–1883. doi: 10.2174/1570159X19666210826125341
65. Cunningham M. Targeting elevated glutamate in brain tumour related epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(S2):226. doi: 10.1111/epi.13610
66. Lai M-C, Tzeng R-C, Huang C-W, Wu S-N. The novel direct modulatory effects of perampanel, an antagonist of AMPA receptors, on voltage-gated sodium and M-type potassium currents. *Biomolecules*. 2019;9(10):638. doi: 10.3390/biom9100638
67. Lange F, Weßlau K, Porath K, et al. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release *in vitro*. *PLoS ONE*. 2019;14:0211644. doi: 10.1371/journal.pone.0211644
68. Salmaggi A, Corno C, Maschio M, et al. Synergistic effect of perampanel and temozolomide in human glioma cell lines. *J Pers Med*. 2021;11:390. doi: 10.3390/jpm11050390
69. Lange F, Hartung J, Liebelt C, et al. Perampanel add-on to standard radiochemotherapy *in vivo* promotes neuroprotection in a Rodent F98 glioma model. *Front Neurosci*. 2020;14:598266. doi: 10.3389/fnins.2020.598266
70. Rösche J, Piek J, Hildebrandt G, et al. Perampanel in the treatment of a patient with glioblastoma multiforme without IDH1 mutation and without MGMT promotor methylation. *Neurol Psychiatr*. 2015;83(5):286–289. doi: 10.1055/s-0034-1399459
71. Izumoto S, Miyauchi M, Tasaki T, et al. Seizures and tumor progression in glioma patients with uncontrollable epilepsy treated with perampanel. *Anticancer Res*. 2018;38(7):4361–4366. doi: 10.21873/anticancer.12737
72. Dunn-Pirio AM, Woodring S, Lipp E, et al. Adjunctive perampanel for glioma-associated epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018;10:114–117. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.09.003
73. Maschio M, Pauletto G, Zarabla A, et al. Perampanel in patients with brain tumor-related epilepsy in real-life clinical practice: A retrospective analysis. *Int J Neurosci*. 2019;129(6):593–597. doi: 10.1080/00207454.2018.1555160
74. Maschio M, Zarabla A, Maialetti A, et al. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: Observational pilot study. *Brain Behav*. 2020;10(6):01612. doi: 10.1002/brb3.1612
75. Prokudin MYu, Martynov BV, Yakovenko AI, et al. The role of glutamine synthetase expression and cystine/glutamate transporter (SLC7A11, XCT) in epilepsy pathogenesis of patients with supratentorial brain gliomas. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2022;14(2):204–213. EDN: ZITPYJ doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.118
76. Müller-Längle A, Lutz H, Hehlhans S, et al. NMDA receptor-mediated signaling pathways enhance radiation resistance, survival and migration in glioblastoma cells — a potential target for adjuvant radiotherapy. *Cancers*. 2019;11(4):503. doi: 10.3390/cancers11040503
77. Brocke KS, Staufner C, Luksch H, et al. Glutamate receptors in pediatric tumors of the central nervous system. *Cancer Biol Ther*. 2010;9(6):455–468. doi: 10.4161/cbt.9.6.10898
78. Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*. 2019;573(7775):532–538. doi: 10.1038/s41586-019-1564-x
79. Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature*. 2019;573(7775):539–545. doi: 10.1038/s41586-019-1563-y
80. Radin DP, Tsirka SE. Interactions between tumor cells, neurons, and microglia in the glioma microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8476. doi: 10.3390/ijms21228476
81. Lo M, Wang Y-Z, Gout PW. The x(c)-cystine/glutamate antiporter: A potential target for therapy of cancer and other diseases. *J Cell Physiol*. 2008;215(3):593–602. doi: 10.1002/jcp.21366
82. Takeuchi S, Wada K, Toyooka T, et al. Increased xCT expression correlates with tumor invasion and outcome in patients with glioblastomas. *Neurosurgery*. 2013;72(1):33–41. doi: 10.1227/NEU.0b013e318276b2de
83. Long Y, Tao H, Karachi A, Grippin AJ, et al. Dysregulation of glutamate transport enhances TREG function that promotes VEGF blockade resistance in glioblastoma. *Cancer Res*. 2020;80(3):499–509. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1577
84. Xuan DTM, Wu C-C, Wang W-J, et al. Glutamine synthetase regulates the immune microenvironment and cancer development through the inflammatory pathway. *Int J Med Sci*. 2023;20(1):35–49. doi: 10.7150/ijms.75625
85. Rosati A, Poliani PL, Todeschini A, et al. Glutamine synthetase expression as a valuable marker of epilepsy and longer survival in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2013;15(5):618–625. doi: 10.1093/neuonc/nos338
86. Pallud J, Le Van Quyen M, Bielle F, et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med*. 2014;6(244):244–289. doi: 10.1126/scitranslmed.3008065

**87.** Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):279–286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949

**88.** Löscher W, Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of antiseizure medications: From bromide salts

to cenobamate and beyond. *CNS Drugs.* 2021;35(9):935–963. doi: 10.1007/s40263-021-00827-8.

**89.** Lee S-A, Jeon JY, Kim H-W. Effect of perampanel on aggression in patients with refractory focal epilepsy: A 6-month longitudinal study. *Epilepsy Behav.* 2020;102:106658. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106658

## ОБ АВТОРАХ

**Юи Ванг**, профессор; ORCID: 0000-0001-9048-0092; e-mail: makval81@rambler.ru

**Наталья Альбертовна Муфазалова**, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-0656-3459; eLibrary SPIN: 4053-2051; e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

**Ляйсан Фагимовна Муфазалова**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0001-8129-9320; eLibrary SPIN: 1542-2210; e-mail: lya-mufazalova@yandex.ru

**Найля Варисовна Ильясова**; ORCID: 0009-0008-1774-9831; eLibrary SPIN: 4459-6602; e-mail: Na1lyasova@yandex.ru

**Раиля Рустамовна Мурадова**; ORCID: 0000-0001-9202-0479; e-mail: ismagilovaln@rambler.ru

**Ихтиёр Эргашович Киёмов**; ORCID: 0009-0004-7387-7740; e-mail: lukmanova.gulnur@mail.ru

**Лайло Шокир кизи Давурова**; ORCID: 0009-0009-1396-1744; e-mail: anikolaev1957@rambler.ru

\***Александр Владимирович Самородов**, д-р мед. наук, доцент; адрес: Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0001-9302-499X; eLibrary SPIN: 2396-1934; e-mail: avsamorodov@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**Yi Wang**, PhD, Professor; ORCID: 0000-0001-9048-0092; e-mail: makval81@rambler.ru

**Natalya A. Mufazalova**, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0002-0656-3459; eLibrary SPIN: 4053-2051; e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

**Lyaysan F. Mufazalova**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0001-8129-9320; eLibrary SPIN: 1542-2210; e-mail: lya-mufazalova@yandex.ru

**Nailya V. Ilyasova**; ORCID: 0009-0008-1774-9831; eLibrary SPIN: 4459-6602; e-mail: Na1lyasova@yandex.ru

**Railya R. Muradova**; ORCID: 0000-0001-9202-0479; e-mail: ismagilovaln@rambler.ru

**Ikhtier E. Kiyomov**; ORCID: 0009-0004-7387-7740; e-mail: lukmanova.gulnur@mail.ru

**Laylo Sh. Davurova**; ORCID: 0009-0009-1396-1744; e-mail: anikolaev1957@rambler.ru

\***Aleksandr V. Samorodov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor; address: 3 Lenina st., Ufa, 450008, Russia; ORCID: 0000-0001-9302-499X; eLibrary SPIN: 2396-1934; e-mail: avsamorodov@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author