

УДК 616.831-006-08:615.213

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar480859>

Обзорная статья



Алгоритмы применения противоэпилептических препаратов у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга

М.Ю. Прокудин¹, И.В. Литвиненко¹, К.А. Румянцева², Б.В. Мартынов¹, М.М. Одинак¹,
Н.В. Цыган¹, Э.Ю. Клименкова^{1, 3}, А.П. Трашков⁴, Д.В. Свистов¹

¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

² Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия;

³ Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В настоящее время во всем мире отмечается рост новообразований головного мозга. Эпилепсия и эпилептические приступы выступают одним из ведущих клинических проявлений опухолей головного мозга. Цель исследования — на основании данных литературы разработать алгоритмы применения противоэпилептических препаратов у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга. Поиск осуществлялся по ключевым словам в базах данных eLIBRARY, PubMed. Установлено, что профилактическая терапия противоэпилептическими препаратами у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга не снижает риски возникновения острых симптоматических послеоперационных приступов и развития эпилепсии после операции, в связи с чем терапия противоэпилептическими препаратами профилактически не должна назначаться. По мнению экспертов, при первичных новообразованиях головного мозга такая терапия должна быть инициирована как можно раньше, даже после однократного неспровоцированного эпилептического приступа. При двух и более неспровоцированных эпилептических приступах (с интервалом более 24 ч) обоснован диагноз «эпилепсия» и должна проводиться терапия противоэпилептическими препаратами. Выбор группы этих препаратов осуществляет лечащий врач исходя из типа приступов, возраста и пола пациента, сопутствующих заболеваний, потенциального фармакокинетического их взаимодействия с другими препаратами (с учетом возможной химиотерапии), в частности следует избегать противоэпилептических препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени. Представлены алгоритмы применения таких препаратов при развитии фокального эпилептического приступа во время оперативного вмешательства, развитии острых симптоматических приступов и эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: алгоритмы применения противоэпилептических препаратов; глиомы; неспровоцированный эпилептический приступ; острые симптоматические эпилептические приступы; первичные и метастатические опухоли; химиотерапия; эпилепсия; эпилептический статус.

Как цитировать:

Прокудин М.Ю., Литвиненко И.В., Румянцева К.А., Мартынов Б.В., Одинак М.М., Цыган Н.В., Клименкова Э.Ю., Трашков А.П., Свистов Д.В. Алгоритмы применения противоэпилептических препаратов у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 337–347. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar480859>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar480859>

Review Article

Antiepileptic therapy algorithms in patients with primary and metastatic brain tumors

Mikhail Yu. Prokudin¹, Igor' V. Litvinenko¹, Kseniya A. Rumyantseva²,
Boris V. Martynov¹, Miroslav M. Odinak¹, Nikolay V. Tsygan¹, Emma Yu. Klimenkova^{1, 3},
Aleksandr P. Trashkov⁴, Dmitriy V. Svistov¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² N.P. Napalkov State budgetary Healthcare Institution Clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncology), Saint Petersburg, Russia;

³ City Hospital N 26, Saint Petersburg, Russia;

⁴ National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

ABSTRACT

Up to date the brain tumors incidence keeps growing worldwide. Epilepsy and epileptic seizures are one of the most common clinical features of brain tumors. The aim of the study was to invent the algorithms antiepileptic treatment of patients with primary and metastatic brain tumors based on literature data. We searched eLIBRARY, PubMed databases by keywords. We concluded, that preventive antiepileptic drugs administration in patients with primary or metastatic brain lesions does not lower the risk of acute symptomatic postoperative seizures or epilepsy incidence, and therefore should not be recommended. Experts' opinion states that in patients with brain tumors even one unprovoked seizure makes it feasible to initiate antiepileptic drugs therapy as soon as possible. In case of two or more unprovoked episodes (with over 24 hours difference) the diagnosis of "epilepsy" is legitimate and antiepileptic therapy should be started. The treating physician's choice of antiepileptic therapy is based on type of seizures, age and sex of the patient, the comorbidity and potential antiepileptic drugs pharmacokinetic interactions with other drugs (including chemotherapy), in particular, one should avoid the use of liver microsomal-inducing antiepileptic drugs. The presented algorithms provide the decision-making guidelines in case of intraoperative focal seizures, acute symptomatic seizures and status epilepticus occurrence in early postoperative period.

Keywords: acute symptomatic seizures; antiepileptic drugs usage algorithms; chemotherapy; epilepsy; gliomas; primary and metastatic tumors; status epilepticus; unprovoked epileptic seizure.

To cite this article:

Prokudin MYu, Litvinenko IV, Rumyantseva KA, Martynov BV, Odinak MM, Tsygan NV, Klimenkova EYu, Trashkov AP, Svistov DV Antiepileptic therapy algorithms in patients with primary and metastatic brain tumors. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):337–347. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar480859>

Received: 07.06.2023

Accepted: 08.10.2023

Published: 14.11.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эпилепсия и эпилептические приступы являются одним из ведущих клинических проявлений новообразований головного мозга, развиваются при глиальных и метастатических опухолях головного мозга в 51,11 и 24,14 % случаев соответственно [1]. Эпилепсия у пациентов с новообразованиями головного мозга может возникать как до, так и после оперативного лечения. Во время оперативного лечения могут развиваться острые симптоматические эпилептические приступы, в раннем послеоперационном периоде — острые симптоматические эпилептические приступы и эпилептический статус.

Безусловно, увеличение длительности безрецидивного периода и продолжительности жизни является приоритетной задачей, которая решается совместно нейрохирургом, неврологом, онкологом, радиологом, химиотерапевтом и врачами других специальностей. Достижение контроля над эпилептическими приступами также позволяет улучшить качество жизни этой категории пациентов.

Цель исследования — на основании данных, опубликованных в открытых источниках, разработать алгоритмы применения противоэпилептических препаратов (ПЭП) у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования служили статьи научных изданий, опубликованные в базах данных PubMed, PubChem и eLibrary и других открытых ресурсах сети Интернет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

К проблемным клиническим вопросам можно отнести:

1. Широкое «профилактическое» назначение ПЭП пациентам с глиомами головного мозга.
2. Является ли однократный неспровоцированный эпилептический приступ у пациента с новообразованием головного мозга основанием для установки диагноза «эпилепсия» и назначения ПЭП.
3. Являются ли два и более неспровоцированных эпилептических приступа у пациента с новообразованием головного мозга основанием для установки диагноза «эпилепсия» и назначения ПЭП.

Первый клинический вопрос — назначение ПЭП с профилактической целью. Анализ материалов, полученных из 86 нейрохирургических центров (16 стран, 5 континентов), показал, что 63 % врачей этих центров практически во всех случаях назначают ПЭП пациентам с опухолями головного мозга полушарной локализации с профилактической целью даже при отсутствии приступов в анамнезе. Продолжительность терапии ПЭП составляла до 7 дней

в 25 % случаев, 2 нед — в 16, от 2 до 6 нед — в 21, более 6 нед — в 13 % случаев [2].

В соответствии с отечественными рекомендациями «Первичные опухоли центральной нервной системы» [3] ПЭП назначаются при наличии судорожного синдрома (в т. ч. в анамнезе) или признаков эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ). Профилактическое применение ПЭП в отсутствие эпилептических приступов в анамнезе необязательно [4]. Таким образом, решение о назначении ПЭП принимает лечащий врач.

В соответствии с клиническими рекомендациями Общества нейроонкологов (Society for Neuro-Oncology, SNO) и Европейской ассоциации нейроонкологов (European Association of Neuro-Oncology, EANO) [5] у пациентов с впервые диагностированными первичными или метастатическими опухолями головного мозга, у которых не было приступа, клиницисты не должны назначать ПЭП с целью снижения риска развития приступов (степень доказательства А, уровень доказательности II–III). В отношении пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга, у которых не было приступа и которым планируется хирургическое лечение, недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать назначение ПЭП с целью снижения риска развития приступов в периоперационном периоде (степень доказательства С, уровень доказательности II–III) [5]. Опираются эти положения на целый ряд клинических исследований. В частности, Ansari S.F. et al. [6] на достаточно большой группе пациентов (в исследование вошли 202 пациента из 588 с первичными или метастатическими опухолями головного мозга) было показано, что частота развития приступов после операции в 1,75 раз выше у пациентов, получающих профилактическую терапию ПЭП [6].

Таким образом, профилактическая терапия ПЭП у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга не снижает риски возникновения острых послеоперационных приступов и развития эпилепсии после операции. Поэтому ПЭП не должны назначаться профилактически перед операциями по поводу новообразований головного мозга (рис. 1).

Вторая клиническая ситуация — обоснован ли диагноз «эпилепсия» и показана ли терапия ПЭП при однократном неспровоцированном эпилептическом приступе у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга?

В соответствии с практическим определением, эпилепсия — это заболевание головного мозга, определяемое в том числе следующими условиями: один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов в последующие 10 лет [7, 8]. Риск повторения неспровоцированных приступов после однократного неспровоцированного приступа зависит от этиологии, лежащей в основе приступа. Данные риски определены при острых нарушениях

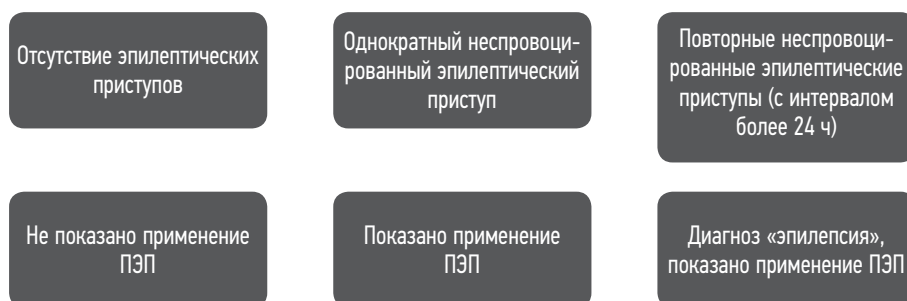


Рис. 1. Алгоритм применения ПЭП у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга

Таблица 1. Экспрессия цистин-глутаматного переносчика (система хСТ, SLC7A11) у пациентов с диффузными глиомами головного мозга с наличием и отсутствием эпилептических приступов

Исследуемый показатель	Статистические характеристики	Наличие эпилептических приступов ($n = 16$)	Отсутствие эпилептических приступов ($n = 16$)	Значение p
Экспрессия цистин-глутаматного переносчика (система хСТ, SLC7A11), %	$M \pm SD$	$55,63 \pm 18,61$	$42,50 \pm 12,91$	ANOVA $p = 0,027$ U -критерий Манна-Уитни, $p = 0,033$
	min ÷ max	20 ÷ 80	10 ÷ 60	
	Me (LQ; UQ)	50 (45; 75)	40 (40; 50)	

Примечание. M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, min — минимальное значение, max — максимальное значение, Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль. Сравнение проводилось с помощью модуля ANOVA и U -критерия Манна-Уитни.

мозгового кровообращения в анамнезе — риск повторения составляет 71,5 % (95 %, доверительный интервал 59,7–81,9), при черепно-мозговых травмах в анамнезе — риск повторения 46,6 % (95 %, доверительный интервал 30,4–66,3) [9]. Проследить риски повторения эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов с новообразованиями головного мозга не представляется возможным, что связано как с самим фактом оперативного лечения, так и с ограниченной продолжительностью жизни этих пациентов. Таким образом, с учетом невозможности оценки вероятности повторения приступов диагноз «эпилепсия» в этом случае не может быть вынесен (в соответствии с практическим определением эпилепсии Международной противосудорожной лиги).

Несмотря на отсутствие оснований для диагностики эпилепсии, у пациентов с новообразованием головного мозга после однократного неспровоцированного эпилептического приступа показана терапия ПЭП. По мнению экспертов из Китайской Народной Республики, при диффузных глиомах головного мозга терапия ПЭП должна быть инициирована как можно раньше после неспровоцированного эпилептического приступа [10]. По нашему мнению, при диффузных глиомах головного мозга это обосновано ввиду глутаматергических механизмов, лежащих в основе развития эпилептических приступов. По данным собственного исследования было установлено, что одним из патогенетических механизмов развития эпилепсии у пациентов с глиомами головного мозга является высокая экспрессия цистин-глутаматного переносчика (система хСТ, SLC7A11) и, как следствие, повышение внеклеточного уровня глутамата (табл. 1) [11].

Третий клинический вопрос — обоснован ли диагноз «эпилепсия» и показана ли терапия ПЭП при двух и более неспровоцированных эпилептических приступах?

Утвердительный ответ по диагнозу «эпилепсия» также вытекает из практического определения по следующему условию: по крайней мере два неспровоцированных (или рефлекторных) приступа с интервалом более 24 ч [7, 8]. Безусловно, в таком случае терапия ПЭП показана.

В соответствии с клиническими рекомендациями [4] в России при фокальных формах эпилепсии в режиме монотерапии разрешены к применению: бензобарбитал, вальпроевая кислота, габапентин, зонисамид, карбамазепин, клоназепам, лакосамид, ламотриджин, леветирacetам, окскарбазепин, примидон, топирамат, фенитоин, фенобарбитал, эсликарбазепин. Указанные ПЭП имеют различные механизмы действия, а именно блокирующие натриевые каналы, блокирующие кальциевые каналы, активирующие ГАМК-ергическую систему, понижающие активность глутаматергической системы. Выбор группы препарата осуществляет лечащий врач исходя прежде всего из типа приступов, а также возраста и пола пациента, сопутствующих заболеваний, потенциального фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами (с учетом возможной химиотерапии).

В соответствии с практическими рекомендациями по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы, клиническими рекомендациями Общества нейроонкологов (Society for Neuro-Oncology, SNO) и Европейской ассоциации нейроонкологов (European Association of Neuro-Oncology, EANO), клиническими практическими рекомендациями по диагностике и лечению

Таблица 2. Продолжительность жизни у пациентов с глиобластомами в зависимости от факта терапии вальпроевой кислотой

Исследование	ВК/ др. ПЭП	Продолжительность жизни у пациентов, получающих ВК (мес)	Продолжительность жизни у пациентов, не получающих ВК (мес)	Отношение шансов
Weller M. et al., 2011	49/113	17,4	14,4	0,41
Kerkhof M. et al., 2013	108/57	15,9	14,0	0,63
Guthrie G.D. et al., 2013	24/98	13,7	11,6	0,56

Примечание. ВК — вальпроевая кислота.

эпилепсии, связанной с глиомами у взрослых, следует избегать ПЭП, индуцирующих микросомальные ферменты печени (к ним относятся бензобарбитал, карбамазепин, примидон, фенитоин, фенобарбитал, в меньшей степени окскарбазепин, эсикарбазепин) [3]. Это связано с фармакокинетическим взаимодействием и увеличением клиренса химиопрепаратов, что в итоге снижает эффективность химиотерапии [5, 10, 12].

В целом ряде ранних работ было высказано предположение, что назначения вальпроевой кислоты увеличивает продолжительность жизни у пациентов с глиобластомами (табл. 2) [13–16]. Предположительно это связано с ингибированием гистондеацетилазы вальпроевой кислотой.

Однако, по мнению Harpold C. et al., назначение препаратов вальпроевой кислоты не оказывает влияние ни на длительность безрецидивного периода, ни на продолжительность жизни [17]. Van der Meer P.B. et al. утверждают, что назначение вальпроевой кислоты совместно с темозоломидом сопряжено с более высоким риском гематологических побочных эффектов, а также повышением массы тела и тремором [18]. Помимо этого, применение вальпроевой кислоты может приводить к гипокоагуляции во время оперативного вмешательства вследствие тромбоцитопении, снижения уровня фибриногена, а также при дефиците фактора коагуляции XIII [19].

Предметом интереса исследователей уже продолжительное время является возможный противоопухолевый эффект некоторых ПЭП при одновременном применении стандартных схем химиотерапии. По данным оценки противоопухолевого эффекта четырех ПЭП на клеточных линиях, лучший результат показал перампанел по сравнению с карбамазепином, вальпроевой кислотой и леветиретацетамом [20].

Необходимо учитывать, что у части пациентов с глиомами головного мозга происходит формирование фармакорезистентного течения эпилепсии. По данным Correia C.E. et al., фармакорезистентность наблюдается у 22 % пациентов при наличии мутации IDH1/2 и у 12 % пациентов при отсутствии данной мутации (IDH wildtype). По результатам собственных исследований установлено, что присутствие мутаций в генах IDH1/2 ассоциировано с локализацией глиальных опухолей в лобной и теменной долях головного мозга и с клиническими

прогностическими факторами: более молодым возрастом начала заболевания, присутствием в клинической картине эпилептических приступов [22]. Для пациентов с наличием мутаций IDH1/2 характерно более благоприятное течение заболевания (более высокие длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни).

В соответствии с общепринятым мнением, при проведении политерапии следует комбинировать ПЭП с различными механизмами действия, чтобы повысить эффективность и избежать увеличения риска возникновения нежелательных явлений. В связи с большим выбором ПЭП при переходе на политерапию необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические особенности назначаемых ПЭП. В качестве дополнительного средства взрослым пациентам с фармакорезистентной фокальной эпилепсией (фокальными эпилептическими приступами с нарушением и без нарушения сознания, с билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом) рекомендуется назначать бриваретацетам, вальпроевую кислоту, габапентин, зонисамид, лакосамид, ламотриджин, леветиретацетам, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, топирамат [7].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) в схемах лекарственной терапии глиом могут быть использованы темозоломид, ломустин, винкристин, прокарбазин, бевацизумаб, иринотекан, эпозид, цисплатин, дабрафениб, траметиниб, вемурафениб в монорежиме и в различных комбинациях в зависимости от профиля опухоли [4].

Стандартным режимом первой линии терапии для глиом II–III степеней злокачественности является схема PCV (ломустин 100 мг/м² внутрь в 1-й день + винкристин 1,4 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 60–75 мг/м² внутрь в 8–21-й дни, цикл 6–8 нед). Согласно данным ряда исследований [23, 24], схема PCV, включающая производные нитрозомочевины, ассоциируется с достаточно высокой встречаемостью гематологической токсичности на фоне приема ПЭП. В публикации King P.D. et al. отмечена роль прокарбазина в развитии гепатотоксичности, поскольку препарат метаболизируется с участием в том числе микросомальных ферментов печени [25]. Другой компонент схемы — винкристин — также способен вызывать гепатотоксичность, однако значительно реже [26].

Схемой первой линии терапии глиом высокой степени злокачественности является темозоломид в режиме монокимиотерапии 150–200 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл 28 дней (5/23), 6–12 циклов [27]. Темозоломид — противоопухолевый препарат алкилирующего вида действия, производное тетразина [28]. Гематологическая токсичность — это самый частый побочный эффект темозоломида, ограничивающий его длительное применение. Основными проявлениями миелосупрессии у этих пациентов являются тромбоцитопения и нейтропения [29, 30]. Комбинация с вальпроевой кислотой, которая является ингибитором цитохрома P450, увеличивает гематологическую токсичность. Таким образом, совместное применение темозоломида и вальпроевой кислоты требует более тщательного мониторинга уровня тромбоцитов.

Схемой, чаще всего используемой в терапии глиом при продолженном росте, является комбинация бевацизумаба в дозировке 10 мг/кг с иринотеканом 125 мг/м² внутривенно в 1-й и 15-й дни цикла. Бевацизумаб — моноклональное антитело против сосудистого эндотелиального фактора роста (anti-VEGF), показывает хорошие результаты в терапии продолженного роста глиом и постлучевого отека [31]. Самыми частыми побочными эффектами бевацизумаба являются общая слабость, протеинурия и склонность к артериальной гипертензии [32]. Не отмечается наличия лекарственного взаимодействия между бевацизумабом и ПЭП, являющимися индукторами микросомальных ферментов печени [33]. С другой стороны, второй компонент этого протокола — иринотекан — очень чувствителен к изменениям метаболизма. Параллельное применение энзим-индуцирующих ПЭП негативно сказывается на фармакокинетике иринотекана, приводя к значительному снижению эффективности терапии или усиливая его токсичность [34, 35].

Реже применяется схема с использованием ингибиторов BRAF и MEK — дабрафениб + траметиниб или вемурафениб + траметиниб. Вемурафениб и дабрафениб метаболизируются посредством CYP3A4, а значит, на их фармакокинетику будут влиять индукторы или ингибиторы микросомальных ферментов печени [36]. В связи с тем что эта схема применяется только у пациентов с глиомами с выявленной мутацией BRAF V600, на сегодняшний день опубликовано недостаточно данных об их лекарственном взаимодействии, подтвержденном клиническим исследованием.

Таким образом, при назначении ПЭП необходимо учитывать их фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие с химиотерапевтическими препаратами.

Алгоритмы применения ПЭП в нейроонкологической практике имеют особенности при развитии острых симптоматических эпилептических приступов во время операции, острого симптоматического эпилептического приступа в раннем послеоперационном периоде, а также эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде.

Прямая корковая стимуляция во время операции с целью определения функционально значимых зон головного мозга непосредственно во время оперативного лечения может приводить к развитию фокальных эпилептических приступов, их частота составляет 3,2–15,5 %. Факторами риска являются молодой возраст, локализация опухоли в лобной доле головного мозга (дополнительной моторной области), наличие приступов до оперативного лечения, политерапия ПЭП, наличие IDH1-мутации. Желательно использовать интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ЭЭГ) для более раннего выявления начала эпилептического приступа.

Алгоритм действий при развитии фокального эпилептического приступа: нейрохирургом должна быть прекращена электростимуляция, также он должен орошать кору головного мозга холодным раствором Рингера или физиологическим раствором (степень доказательства В, уровень доказательности IIb), если приступ повторяется, используются инъекционные формы бензодиазепинов [10].

Если приступы развиваются в течение 7 дней после операции, то они являются острыми симптоматическими эпилептическими приступами (синоним — «ранние послеоперационные приступы»). Диагностические мероприятия: электрокардиография, общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, оценка функции печени и почек), исследование уровня электролитов, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга с целью исключения внутричерепного кровоизлияния и ишемического инсульта, ЭЭГ-мониторинг. Купирование приступа осуществляется назначением инъекционных форм бензодиазепинов либо других внутривенных форм ПЭП (вальпроевая кислота, левитирацетам, лакосамид). В настоящее время отсутствуют клинические исследования, определяющие продолжительность терапии ПЭП после острого симптоматического эпилептического приступа в раннем послеоперационном периоде у пациентов с глиальными и метастатическими опухолями головного мозга. Тем не менее в этом случае в соответствии с клиническими практическими рекомендациями по диагностике и лечению эпилепсии, связанной с глиомами у взрослых [10], а также рекомендациями Корейского общества нейроонкологов (Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO)) [37] терапия ПЭП должна проводиться в течение 3 мес.

Наиболее грозным состоянием является развитие симптоматического эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде [38]. По семиологии он может протекать с преобладанием двигательных симптомов (тонико-клонический, миоклонический, фокальный моторный и др.) и без преобладания двигательных симптомов (бессудорожный эпилептический статус). В нашей клинической практике наиболее часто встречался симптоматический эпилептический статус с преобладанием

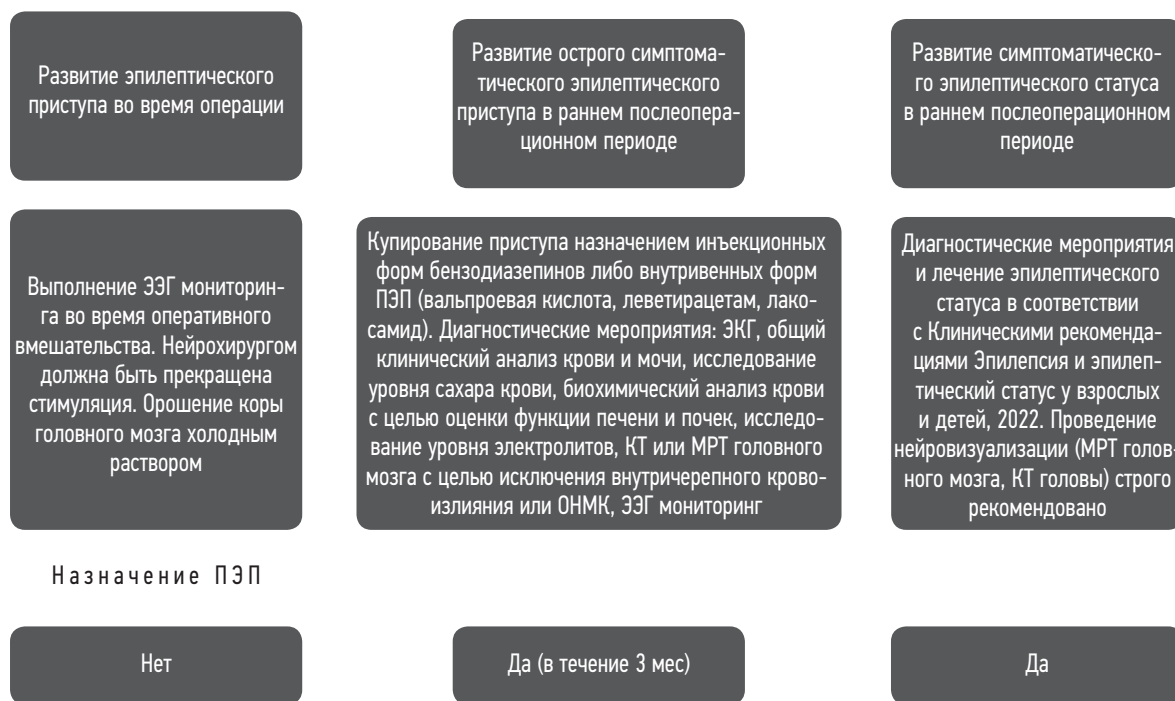


Рис. 2. Алгоритм действий и назначения ПЭП у пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга при развитии эпилептического приступа или эпилептического статуса

двигательных симптомов в виде периорального миоклонуса. Алгоритм диагностики и лечения соответствует клиническим рекомендациям «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» [7].

ВЫВОДЫ

По результатам обзора литературы предлагаются следующие алгоритмы назначения ПЭП у пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга, представленные на рис. 1, 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с первичными и метастатическими новообразованиями головного мозга:

- 1) при отсутствии эпилептических приступов — ПЭП не должны назначаться с профилактической целью;
- 2) при однократном неспровоцированном эпилептическом приступе — необходимо назначение ПЭП;

3) при повторных неспровоцированных эпилептических приступах (с интервалом более 24 ч) — обоснован диагноз «эпилепсия» и необходимо назначение ПЭП;

4) в периоперационном периоде алгоритм действий различается в зависимости от сроков развития эпилептического приступа или эпилептического статуса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Этическая экспертиза. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., и др. Клинико-морфологические факторы риска развития эпилепсии у больных с глиальными и метастатическими опухолями головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 11. С. 22–28. DOI: 10.17116/jnevro202012011122
2. Dewan M.C., Thompson R.C., Kalkanis S.N., et al. Prophylactic anti-epileptic drug administration following brain tumor resection: results of

a recent AANS/CNS Section on Tumors survey // J. Neurosurg. 2017. Vol. 126, No. 6. P. 1772–1778. DOI: 10.3171/2016.4. JNS16245

3. Кобяков Г.Л., Бекашев А.Х., Голанов А.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7, № 3S2. С. 77–92. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-77-92

4. Улитин А.Ю., Мацко М.В., Кобяков Г.Л., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей

- центральной нервной системы // Злокачественные опухоли. 2022. Т. 12, № 3s2. С. 113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140
5. Walbert T., Harrison R.A., Schiff D., et al. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors // *Neuro Oncol.* 2021. Vol. 23, No. 11. P. 1835–1844. DOI: 10.1093/neuonc/noab152
 6. Ansari S.F., Bohnstedt B.N., Perkins S.M., et al. Efficacy of postoperative seizure prophylaxis in intra-axial brain tumor resections // *J. Neurooncol.* 2014. Vol. 118, No. 1. P. 117–122. DOI: 10.1007/s11060-014-1402-9
 7. Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей. Клинические рекомендации. Утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 16.08.22. Доступен по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_1?ysclid=lid2g3qipu593990056 (дата обращения 07.06.2023.).
 8. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // *Epilepsia.* 2014. Vol. 55, No. 4. P. 475–482. DOI: 10.1111/epi.12550
 9. Hesdorffer D.C., Benn E.K., Cascino G.D., et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure // *Epilepsia.* 2009. Vol. 50, No. 5. P. 1102–1108. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
 10. 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, No. 10. P. 4527–4535. DOI: 10.1002/cam4.2362
 11. 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. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.118
 12. Villikka K., Kivistö K., Mäenpää H., et al. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 66, No. 6. P. 589–593. DOI: 10.1053/cp.1999.v66.103403001
 13. Weller M., Gorlia T., Cairncross J.G., et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma // *Neurology.* 2011. Vol. 77, No. 12. P. 1156–1164. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822f02e1
 14. Kerkhof M., Dielemans J.C., van Breemen M.S., et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme // *Neuro Oncol.* 2013. Vol. 15, No. 7. P. 961–967. DOI: 10.1093/neuonc/not057
 15. Guthrie G.D., Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme // *J. Neurosurg.* 2013. Vol. 118, No. 4. P. 859–865. DOI: 10.3171/2012.10.JNS12169
 16. Vecht C.J., Kerkhof M., Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management // *Oncologist.* 2014. Vol. 19, No. 7. P. 751–759. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0060
 17. Happold C., Gorlia T., Chinot O., et al. Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34, No. 7. P. 731–739. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6563
 18. Van der Meer P.B., Dirven L., Fiocco M., et al. First-line antiepileptic drug treatment in glioma patients with epilepsy: Levetiracetam vs valproic acid // *Epilepsia.* 2021. Vol. 62, No. 5. P. 1119–1129. DOI: 10.1111/epi.16880
 19. Kumar R., Vidaurre J., Gedela S. Valproic Acid-Induced Coagulopathy // *Pediatr. Neurol.* 2019. Vol. 98. P. 25–30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019
 20. Yagi C., Tatsuoka J., Sano E., et al. Antitumor effects of antiepileptic drugs in malignant glioma cells // *Oncol. Rep.* 2022. Vol. 48, No. 6. P. 216. DOI: 10.3892/or.2022.8431
 21. Correia C.E., Umemura Y., Flynn J.R., et al. Pharmacoresistant seizures and IDH mutation in low-grade gliomas // *Neurooncol. Adv.* 2021. Vol. 3, No. 1. P. vdab146. DOI: 10.1093/oaajnl/vdab146
 22. Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., и др. Генетические биологические маркеры глиальных опухолей головного мозга: мутации в генах изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 // Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19, № 4. С. 59–66. DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66
 23. Jutras G., Bélanger K., Letarte N., et al. Procarbazine, lomustine and vincristine toxicity in low-grade gliomas // *Curr. Oncol.* 2018. Vol. 25, No. 1. P. e33–e39. DOI: 10.3747/co.25.3680
 24. Irfan N., Samuel E., Rafi Ranjha F., et al. Toxicity Profile of Procarbazine Lomustine and Vincristine Chemotherapy in Low-Grade Glioma — Retrospective Review // *Cureus.* 2020. Vol. 12, No. 10. P. e11070. DOI: 10.7759/cureus.11070
 25. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // *Oncologist.* 2001. Vol. 6, No. 2. P. 162–176. DOI: 10.1634/theoncologist.6-2-162
 26. el Saghir N.S., Hawkins K.A. Hepatotoxicity following vincristine therapy // *Cancer.* 1984. Vol. 54, No. 9. P. 2006–2008. DOI: 10.1002/1097-0142(19841101)54:9<2006:aid-cnrc2820540937>3.0.co;2-f
 27. Horbinski C., Nabors L.B., Portnow J., et al. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022 // *J. Natl Compr. Canc. Netw.* 2023. Vol. 21, No. 1. P. 12–20. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0002
 28. Ortiz R., Perazzoli G., Cabeza L., et al. Temozolomide: An Updated Overview of Resistance Mechanisms, Nanotechnology Advances and Clinical Applications // *Curr. Neuropharmacol.* 2021. Vol. 19, No. 4. P. 513–537. DOI: 10.2174/1570159X18666200626204005
 29. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10, No. 5. P. 459–466. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70025-7
 30. 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. P. 105976. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105976
 31. Taal W., Oosterkamp H.M., Walenkamp A.M., et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15, No. 9. P. 943–953. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6
 32. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, No. 28. P. 4733–4740. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8721
 33. Rogers L.R. Chemotherapy and immunotherapy of brain tumors: What the epileptologist must know // *Epilepsia.* 2013. Vol. 54, Suppl. 9. P. 105–108. DOI: 10.1111/epi.12453
 34. Berg A.K., Buckner J.C., Galanis E., et al. Quantification of the impact of enzyme-inducing antiepileptic drugs on irinotecan pharmacokinetics and SN-38 exposure // *J. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 55, No. 11. P. 1303–1312. DOI: 10.1002/jcph.543

35. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E. 2nd, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, No. 30. P. 4722–4729. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2440
36. Molenaar-Kuijsten L., Van Balen D.E.M., Beijnen J.H., et al. A Review of CYP3A Drug-Drug Interaction Studies: Practical Guidelines for Patients Using Targeted Oral Anticancer Drugs // *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 670862. DOI: 10.3389/fphar.2021.670862

REFERENCES

1. Prokudin MYu, Odinak MM, Litvinenko IV, et al. Clinical and morphological risk factors for epilepsy in patients with glial and metastatic brain tumors. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):22–28. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202012011122
2. Dewan MC, Thompson RC, Kalkanis SN, et al. Prophylactic antiepileptic drug administration following brain tumor resection: results of a recent AANS/CNS Section on Tumors survey. *J Neurosurg.* 2017;126(6):1772–1778. DOI: 10.3171/2016.4.JNS16245
3. Kobayakov GL, Bekyashev AKh, Golanov AV, et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors central nervous system. *Malignant tumours.* 2017;7(3S2):77–92. (In Russ.) DOI: 77-9210.18027/2224-5057-2017-7-3s2-77-92
4. Ulitin AJu, Macko MV, Kobjakov GL, et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumours.* 2022;12(3s2):113–140. (In Russ.) DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140
5. Walbert T, Harrison RA, Schiff D, et al. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. *Neuro Oncol.* 2021;23(11):1835–1844. DOI: 10.1093/neuonc/noab152
6. Ansari SF, Bohnstedt BN, Perkins SM, et al. Efficacy of postoperative seizure prophylaxis in intra-axial brain tumor resections. *J Neurooncol.* 2014;118(1):117–122. DOI: 10.1007/s11060-014-1402-9
7. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation of 16 August 2022. “*Эpilepsiya i epilepticheskii status u vzroslykh i detei*”. (In Russ.) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_1?ysclid=lid2g3qipu593990056 (accessed 07.06.2023).
8. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–482. DOI: 10.1111/epi.12550
9. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia.* 2009;50(5):1102–1108. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x
10. 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
11. 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. (In Russ.) DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.118
12. Villikka K, Kivistö KT, Mäenpää H, et al. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66(6):589–593. DOI: 10.1053/cp.1999.v66.103403001
13. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology.* 2011;77(12):1156–1166. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822f02e1
14. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2013;15(7):961–967. DOI: 10.1093/neuonc/not057
15. Guthrie GD, Eljamel S. Impact of particular antiepileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2013;118(4):859–865. DOI: 10.3171/2012.10.JNS12169
16. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist.* 2014;19(7):751–759. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0060
17. Hapold C, Gorlia T, Chinot O, et al. Does Valproic Acid or Levetiracetam Improve Survival in Glioblastoma? A Pooled Analysis of Prospective Clinical Trials in Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):731–739. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6563
18. van der Meer PB, Dirven L, Fiocco M, et al. First-line antiepileptic drug treatment in glioma patients with epilepsy: Levetiracetam vs valproic acid. *Epilepsia.* 2021;62(5):1119–1129. DOI: 10.1111/epi.16880
19. Kumar R, Vidaurre J, Gedela S. Valproic Acid-Induced Coagulopathy. *Pediatr. Neurol.* 2019;98:25–30. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.019
20. 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
21. Correia CE, Umemura Y, Flynn JR, et al. Pharmacoresistant seizures and IDH mutation in low-grade gliomas. *Neurooncol Adv.* 2021;3(1):vdab146. DOI: 10.1093/oaajnl/vdab146
22. Prokudin MYu, Martynov BV, Svistov DV, et al. Genetic biomarkers of glial brain tumors: idh1 and idh2 mutations. *Siberian Journal of Oncology.* 2020;19(4):59–66. (In Russ.) DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66
23. Jutras G, Bélanger K, Letarte N, et al. Procarbazine, lomustine and vincristine toxicity in low-grade gliomas. *Curr Oncol.* 2018;25(1):e33–e39. DOI: 10.3747/co.25.3680
24. Irfan N, Samuel E, Rafi Ranjha F, et al. Toxicity Profile of Procarbazine Lomustine and Vincristine Chemotherapy in Low-Grade Glioma — Retrospective Review. *Cureus.* 2020;12(10):e11070. DOI: 10.7759/cureus.11070
25. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist.* 2001;6(2):162–176. DOI: 10.1634/theoncologist.6-2-162
26. el Saghir NS, Hawkins KA. Hepatotoxicity following vincristine therapy. *Cancer.* 1984;54(9):2006–2008. DOI: 10.1002/1097-0142(19841101)54:9<2006::aid-cnrcr2820540937>3.0.co;2-f

- 27.** Horbinski C, Nabors LB, Portnow J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(1):12–20. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0002
- 28.** Ortiz R, Perazzoli G, Cabeza L, et al. Temozolomide: An Updated Overview of Resistance Mechanisms, Nanotechnology Advances and Clinical Applications. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(4):513–537. DOI: 10.2174/1570159X18666200626204005
- 29.** Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459–466. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7
- 30.** 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
- 31.** Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):943–953. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6
- 32.** Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733–4740. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8721
- 33.** Rogers LR. Chemotherapy and immunotherapy of brain tumors: what the epileptologist must know. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 9):105–108. DOI: 10.1111/epi.12453
- 34.** Berg AK, Buckner JC, Galanis E, et al. Quantification of the impact of enzyme-inducing antiepileptic drugs on irinotecan pharmacokinetics and SN-38 exposure. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(11):1303–1312. DOI: 10.1002/jcph.543
- 35.** Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4722–4729. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2440
- 36.** Molenaar-Kuijsten L, Van Balen DEM, Beijnen JH, et al. A Review of CYP3A Drug-Drug Interaction Studies: Practical Guidelines for Patients Using Targeted Oral Anticancer Drugs. *Front Pharmacol*. 2021;12:670862. DOI: 10.3389/fphar.2021.670862
- 37.** Moon J, Kim MS, Kim YZ, et al. The Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO) Guideline for Antiepileptic Drug Usage of Brain Tumor: Version 2021.1. *Brain Tumor Res Treat*. 2021;9(1):9–15. DOI: 10.14791/btrt.2021.9.e7
- 38.** Aver'yanov DA, Lukash AA, Prokudin MYu, et al. Non-convulsive epileptic seizure in patient with delayed awakening after supratentorial tumor removal. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2016;61(2):143–146. (In Russ.). DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-2-143-146

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Юрьевич Прокудин**, канд. мед. наук;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1545-8877;
eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmhail@mail.ru

Игорь Вячеславович Литвиненко, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Ксения Алексеевна Румянцева, врач-невролог;
ORCID: 0000-0002-3963-2393; eLibrary SPIN: 6227-3651;
Author ID: 1164866; e-mail: rumiantsevaks@gmail.com

Борис Владимирович Мартынов, докт. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-8459-2466; eLibrary SPIN: 9953-3997;
Author ID: 378605; e-mail: omartynova2005@rambler.ru

Мирослав Михайлович Одинак, член-корреспондент РАН,
докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7314-7711;
eLibrary SPIN: 1155-9732;
AuthorID: 579577;
Web of Science Researcher ID: I-6024-2016;
Researcher ID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776;
e-mail: odinak@rambler.ru

AUTHORS' INFO

***Mikhail Yu. Prokudin**, M.D., Ph.D. (Medicine);
address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044,
Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>;
eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: prmhail@mail.ru

Igor' V. Litvinenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;
Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013;
Scopus Author ID: 35734354000;
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Kseniya A. Rumyantseva, M.D., neurologist;
ORCID: 0000-0002-3963-2393; eLibrary SPIN: 6227-3651;
Author ID: 1164866; e-mail: rumiantsevaks@gmail.com

Boris V. Martynov, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-8459-2466; eLibrary SPIN: 9953-3997;
Author ID: 378605; e-mail: omartynova2005@rambler.ru

Miroslav M. Odinak, M.D., Corresponding Member of the Russian
Academy of Sciences, D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-7314-7711;
eLibrary SPIN: 1155-9732;
AuthorID: 579577;
Web of Science Researcher ID: I-6024-2016;
Researcher ID: I-6024-2016;
Scopus Author ID: 7003327776;
e-mail: odinak@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Николай Васильевич Цыган, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
Author ID: 644711; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016;
Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Эмма Юрьевна Клименкова, врач-нейрохирург;
ORCID: 0000-0001-8845-2164; eLibrary SPIN: 7024-1116;
Author ID: 1203371; e-mail: dr_health_life@mail.ru

Трашков Александр Петрович, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 4231-1258; Author ID: 546313;
e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Дмитрий Владимирович Свистов, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-3922-9887; eLibrary SPIN: 3184-5590;
Author ID: 194722; e-mail: dvsvistov@mail.ru

AUTHORS' INFO

Nikolay V. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-5881-2242; eLibrary SPIN: 1006-2845;
Author ID: 644711; Web of Science Researcher ID: H-9132-2016;
Scopus Author ID: 37066611200; e-mail: 1860n@mail.ru

Emma Yu. Klimenkova, M.D., neurosurgeon; ORCID: 0000-0001-8845-2164; eLibrary SPIN: 7024-1116; Author ID: 1203371; e-mail: dr_health_life@mail.ru

Aleksandr P. Trashkov, M.D., Ph.D. (Medicine);
eLibrary SPIN: 4231-1258; Author ID: 546313;
e-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

Dmitriy V. Svistov, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-3922-9887; eLibrary SPIN: 3184-5590;
Author ID: 194722; e-mail: dvsvistov@mail.ru