

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ч.С. Шашкин

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

АО «Республиканский научный центр нейрохирургии», г. Астана

Patients with brain tumors require close attention to medical issues resulting from their disease and therapy. Effective medical therapy results reduces morbidity and mortality, improved quality of life. The most frequent neurological problems arise from seizures, peritumoral edema, venous thromboembolism, fatigue and cognitive dysfunctions. This article focuses on the most important findings or treatment of the most relevant medical complications among patients with brain tumors.

Судорожный синдром

Судороги являются наиболее частой причиной болезненных состояний, связанных с опухолью головного мозга. Частота судорог у пациентов с опухолями головного мозга варьируется от 30 до 70%. Пациенты с глиомами низкой степени злокачественности наиболее часто подвержены риску судорог (60-85%), чем с глиомами высокой степени злокачественности (20-40%) и метастазами в головной мозг (15-20%) [1-3]. Кортикальные опухоли более epileptogenic, чем глубинные.

Патофизиология судорог не до конца изучена. Предполагаемые механизмы включают в себя дисбаланс между подавляющими и возбуждающими, в основном глутаматергическими механизмами, изменениями перитуморальных тканей, и связанные с этим деафферентацией кортикальных полей. Они в свою очередь вызывают epileptogenic focus, который может быть на расстоянии от опухоли [4].

Профилактические противоэpileптические препараты (ПЭП) часто используются на основе индивидуальных предпочтений лечащего врача, а не на основе доказательной медицины. Мета-анализ пяти рандомизированных исследований 403 пациентов с глиальными опухолями, менигиомами и метастазами выявило отсутствие положительного результата от противоэpileптической профилактики с использованием фенобарбитала, феноитоина или вальпроевой кислоты у пациентов без указания в анамнезе судорог [5]. Другой мета-анализ исследовал потенциальное улучшение результатов от противоэpileптической профилактики после удаления супратенториальных опухолей с предпочтением использования феноитоина для профилактики раннего судорожного синдрома. Однако не было доказательств, что феноитоин или

карбамазепин снижает возникновение судорог в сравнении с плацебо и с группой, не получавших лечение ПЭП [6].

Известные побочные эффекты антиконвульсантной терапии включают в себя сыпь (включая синдром Стивенса-Джонсона), миелосупрессию, слабость, атаксию, гепатотоксичность, остеопороз, тремор и когнитивные дисфункции. Встречаемость и тяжесть побочных эффектов выше у пациентов с опухолями головного мозга, чем у других пациентов, получающих антиконвульсанты [7-9]. Учитывая недостаточность доказательств, поддерживающих использование профилактической антиконвульсантной терапии, Американская Академия Неврологии утверждает, что профилактическое назначение ПЭП не должно быть рутинным для пациентов с первично диагностированными опухолями головного мозга (стандарт) и должно быть уменьшено и отменено в течение первой послеоперационной недели у пациентов, у которых не отмечали судороги (рекомендация) [7]. Несмотря на эти рекомендации 89% взрослых пациентов с глиомами в настоящем исследовании получают ПЭП, при этом только у 32% отмечаются судороги [10].

В случае если у пациентов с опухолью головного мозга имеются судороги, показана длительная терапия ПЭП из-за высокого риска возобновления судорог. Даже если полный контроль за судорогами не может быть достигнут, терапия ПЭП может снизить тяжесть и частоту судорог.

Выбор ПЭП должен быть основан на лекарственном взаимодействии с противоопухолевыми препаратами.

Феноитоин, карбамазепин, окскарбазепин и фенобарбитал известны как ферментсодержащие ПЭП, потому что они вырабатывают фермент CYP450, снижающий уровень противоопухолевых

препаратов в плазме. Ферментсодержащие ПЭП также влияют на дексаметазон, который используется в лечение перитуморального отека мозга. Дексаметазон вырабатывает фермент CYP450, который потенциально снижает уровень ПЭП, метаболизирующиеся системой цитохром P450. И наоборот, использование ферментсодержащих ПЭП может привести к необходимости увеличения дозы дексаметазона для оказания терапевтического эффекта [11]. Вальпроевая кислота является ингибитором CYP450 и снижает клиренс других медикаментов, метаболизирующихся данным путем. Большинство новых ПЭП (например лакозамид, леветирацетам, габапентин, прегабалин, ламотриджин, топирамат, тиагабин и зонизамид) не вырабатывают CYP450 и должны иметь предпочтение при назначении пациентам с опухолями головного мозга [12-14]. Несколько исследований показали, что монотерапия леветирацетамом безопасна и эффективна при лечении и профилактике судорог у пациентов с опухолями головного мозга. Основные принципы лечения эпилепсии применимы к пациентам с опухолями головного мозга. Пациенты должны лечиться одним препаратом в наименьшей дозе, которая эффективно контролирует судороги.

В таблице 1 и 2 представлены наиболее часто применяемые ПЭП с их дозами, побочными эффектами, доказанными US FDA показаниями. Если начальная доза не работает в высокотоле-

рантной дозе, пациенту показано подключение второго препарата. Использование множественных ПЭП должно быть сдержанным в сложных случаях из-за побочных эффектов, усиливающихся с увеличением количества применяемых ПЭП. Имеются несколько исследований по сравнению эффективности разных ПЭП. Выбор ПЭП для каждого пациента основывается на анализе побочных эффектов, фармакокинетики, особенностях, приема и метода действия.

Многие противоопухолевые препараты используются в лечение пациентов с опухолями головного мозга, такие как цисплатин, карбоплатин, кармустин и метатрексат, которые взаимодействуют с ПЭП, такими как фенитоин, снижая их биоактивность. Предполагаемые механизмы включают в себя замедленную абсорбцию ПЭП, выделение фермента цитохром CYP450 и повреждение связывания белка. Не известно взаимодействие темозоломида с ПЭП. Вальпроевая кислота ингибирует глюкуронидацию SN-38, активного метаболита иринотекана, наиболее сильно снижая уровень иринотекана. Дополнительно было показано, что она понижает гистон деацетилазу, цель некоторых терапевтических агентов, таких как вориностат и панобиностат, в развитии глиом и других раков. Их использование у пациентов, получающих эти препараты, в последующем должно быть прекращено [15, 16].

Таблица 1

Фермент-индуцирующие противосудорожные препараты, используемые для лечения пациентов с опухолями головного мозга

№	Фермент-индуцирующие ПЭП	Доза	Побочные эффекты	Подходящие для монотерапии
1	Карбамазепин	От 400 мг до 2400 мг в день в 2-4 приема Таргетная концентрация в плазме (ТКП): 8 µg/mL-12 µg/mL	Дремота, головокружение, диплопия, супрессия костного мозга (особенно лейкопения), сыпь, гипонатриемия, гепатотоксичность, аритмия	Да
2	Окскарбазепин	От 1200 мг до 2400 мг в день в 2-4 приема ТКП: 12 µg/mL-30 µg/mL	Дремота, головокружение, диплопия, сыпь, тошнота, гипонатриемия, гепатотоксичность, лимфоаденопатия	Да
3	Фенитоин	От 15 мг/кг до 20 мг/кг, затем 3-5 мг/кг в день в 1-2 приема ТКП: 10 µg/mL-20 µg/mL	Дремота, головокружение, сыпь, гиперплазия десен, супрессия костного мозга (особенно лейкопения), гепатотоксичность, нейропатия, мозжечковая дегенерация, дефицит фолиевой кислоты, остеомаляция, волчанка, лимфоаденопатия	Да

4	Фенобарбитал	От 10 мг/кг до 20 мг/кг, затем 1-3 мг/кг в день однократно ТКП: 15 µg/mL-40 µg/mL	Седация, дремота, снижение когнитивных функций, гиперактивность, сыпь, супрессия костного мозга (редко), гепатотоксичность (редко), контрактура Дюпюитрена, снижение либидо	Да
5	Пиримидон	От 750 мг до 2000 мг в день в 3 приема ТКП: 5 µg/mL-12 µg/mL ТКП: 5 µg/mL-12 µg/mL	Те же, что и у фенобарбитала	Да

Таблица 2

Не индуцирующие фермент противосудорожные препараты, используемые для лечения пациентов с опухолями головного мозга

№	Не индуцирующие фермент ПЭП	Доза	Побочные эффекты	Подтверждение монотерапии при парциальных и вторично генерализованных судорогах
1	Клоназепам	2-20 мг в день в 1-4 приема	Дремота, атаксия, поведенческие расстройства, гиперактивность, гиперсаливация, обострение судорог, гепатотоксичность	Нет
2	Фелбамат	1200-3600 мг в день в 3-4 приема	Риск апластической анемии или поражения печени, дремота, головная боль, тошнота, запор	Да
3	Габапентин	900-4800 мг в день в 3-4 приема	Дремота, головокружение, апатия, атаксия	Нет
4	Ламотриджин	300-500 мг в день; 100-150 мг в день в 1-2 приема, если принимается вальпроевая кислота ТКП: 3-14 µg/mL	Дремота, головокружение, апатия, атаксия, сыпь, гепатотоксичность	Переход на монотерапию
5	Леветирацетам	1000-3000 мг в день в 2 приема	Дремота, апатия, нервозность, головная боль	Нет
6	Прегабалин	150-600 мг в день в 2-4 приема	Дремота, головокружение, отек, снижение концентрации, расплывчатое зрение, прибавка веса, атаксия	Нет
7	Тиагабин	32-56 мг в день в 2-4 приема	Дремота, головокружение, апатия, нервозность, тремор, снижение концентрации	Нет
8	Топирамат	200-400 мг в день в 2 приема	Дремота, апатия, снижение концентрации, парестезия, потеря веса, камни в почках	Да
9	Вальпроевая кислота	15-60 мг/кг в день в 3-4 приема	Дремота, тошнота, тремор, тромбоцитопения, гепатотоксичность, прибавка веса, выпадение волос, панкреатит	Да
10	Зонисамид	200-600 мг в день в 1-2 приема 200-600 мг в день в 1-2 приема ТКП: 10-30 µg/mL	Дремота, головокружение, анорексия, тошнота, головная боль, трудность концентрации, потеря веса, камни в почках	Нет
11	Лакозамид	100-400 мг в день в 2 приема	Дремота, головокружение, атаксия, сыпь	Нет

Перитуморозный отек

Патофизиология. Вазогенный отек, который окружает многие опухоли головного мозга и сильно влияет на течение заболевания. Перитуморальный отек появляется в результате нарушения гемато-энцефалического барьера, когда богатая белком жидкость аккумулируется во внеклеточном пространстве. Вазогенный отек имеет тенденцию к распространению больше в белом, чем в сером веществе [18]. Отек мозга, связанный с опухолью головного мозга нарушает синаптические передачи, нарушает нервную возбудимость и приводит к головной боли, судорогам, фокальному неврологическому дефициту и сонливости. Более того, неконтролируемый отек мозга может быть причиной фатального исхода.

Большинство пациентов с опухолью головного мозга и перитуморальным отеком может быть пролечено кортикостероидами. Снижение внутричерепного давления и улучшение неврологического дефицита обычно начинаются в течение нескольких часов. Системные кортикостероиды показаны всем пациентам с симптомами отека мозга. Дексаметазон является стандартным препаратом, вследствие его относительно низкого минералокортикоидного действия, тем самым снижая вероятность удержания жидкости, а также это может быть связано с низким риском инфекции и когнитивных расстройств по сравнению с другими кортикостероидами [19, 20].

У пациентов с выраженными симптомами обычная терапия дексаметазоном заключается в однократном введении 10 мг с последующим введением 4 мг 4 раза в день или по 8 мг дважды в день. Некоторые исследования утверждают, что низкие дозы (1-2 мг 4 раза в день) могут быть также эффективны, как и большие дозы, но менее токсичны у пациентов без возможного вклинения головного мозга [21]. Хотя дексаметазон чаще назначается в 4 дневных дозах, его период биологического полураспада достаточно длинный, чтобы назначать его дважды в день, что, несомненно, более удобно для пациентов и исключает необходимость ночного введения. Чтобы минимизировать осложнения необходимо использовать наименьшую эффективную для контроля отека дозу. Абсорбция пероральных кортикостероидов очень хорошая и завершается через 30 минут после введения.

Вследствие того, что адекватное снижение внутричерепного давления из-за перитуморального отека может занять несколько дней приема стероидов, пациентам могут понадобиться дополнительные меры по снижению отека головного мозга, такие как поднятие головного конца кровати

на 30 градусов, ограничение жидкости, гипервентиляция, назначение маннитола, гипертонического раствора или диуретиков [23-25]. Осмолярная терапия маннитолом используется у пациентов с выраженным отеком мозга. Стандартная доза маннитола составляет 1 мг/кг (250 мл 20% раствора).

Несмотря на хороший эффект кортикостероидов, они обладают большим количеством побочных эффектов. Общими побочными эффектами являются бессонница, тремор, икота. Имеются три группы осложнений, специфических для пациентов с опухолями головного мозга: гастроинтестинальные осложнения, стероидная миопатия и оппортунистическая инфекция, такая как *Pneumocystis jiroveci* пневмония.

Эффективность профилактического лечения для предотвращения развития пептической язвы у пациентов с опухолями головного мозга неизвестна. Возможно нет необходимости в профилактической терапии для большинства пациентов, несмотря на высокий теоретический риск. Единственно, когда есть необходимость в применении НПВП, предпочтительно назначать НПВП – ингибиторы ЦОГ-2, которые снижают риск гастроинтестинальных осложнений. Профилактика запоров снижает риск развития перфорации кишечника.

Стероидная миопатия достаточно сильно влияет на течение заболевания у пациентов с опухолями головного мозга и развивается в 20% случаев [26]. Начало обычно подострое, продолжается несколько недель, хотя может быть индивидуальная вариабельность. Некоторые пациенты чувствуют слабость уже после приема небольшой дозы на протяжении нескольких недель. Другие же наоборот, не испытывают никаких проблем даже после приема высоких доз кортикостероидов на протяжении месяцев или лет. Лечение стероидной миопатии очень тяжелое. В идеале стероиды сразу должны быть отменены, но если их прием необходим, то доза должна быть наименьше возможной. Восстановление после отмены стероидов может продолжаться 2-3 месяца.

Оппортунистическая инфекция в виде *Pneumocystis jiroveci* пневмонии встречается у 1,7-6,2% пациентов с опухолями головного мозга. У пациентов, принимающих стероиды и пролонгированный курс темозоломида риск развития *Pneumocystis jiroveci* пневмонии выше [27-29]. Поэтому этим пациентам должна быть назначена профилактическая терапия триметприм-сульфаметоксазолом (Ко-тримоксазол) по одной таблетке в день три раза в неделю во время приема стероидов и 1 месяц после окончания терапии.

Также, у пациентов с опухолями головного мозга, принимающие кортикостероиды, возможно развитие кандидоза. Терапия нистатином, клотримазолом, флуконазолом или итраконазолом весьма успешна.

Новым методом лечения отека головного мозга является применение анти-СЭФР (сосудисто-эндотелиальный фактор роста) моноклональных антител, таких как бевацизунаб. Этот класс медикаментов имеет большие шансы стать более эффективным и менее токсичным препаратом для лечения отека мозга, чем кортикостероиды [30-32].

Тромбоэмболические осложнения

Венозная тромбоэмболия является второй по частоте причиной смерти у пациентов с раком. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с опухолями головного мозга варьирует от 3% до 60% в различных исследованиях [33]. У пациентов с глиомами высокой степени злокачественности в дооперационный период частота варьирует от 20 до 30% [33, 34]. Риск возрастает в послеоперационный период у пациентов старше 60 лет, у пациентов с гемиплегией, глиобластомами и большими размерами опухоли, а также у пациентов получающих химиотерапию и гормональную терапию. Проспективное исследование 77 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности выявило 21%-ный риск развития ТГВ в течение 12 месяцев с повышением до 32% в течение 24 месяцев. Патогенез ТГВ у пациентов с опухолями головного мозга недостаточно изучен. Нормальная ткань головного мозга богата источником тканевого фактора и клеточными поверхностными рецепторами факторов VII/VIIa, которые играют центральную роль в запуске коагуляционного каскада. Чем выше злокачественнее опухоль, тем больше она выделяет тканевого фактора, усиливающего коагуляционный каскад.

В связи с высоким риском развития венозной тромбоэмболии, пациенты с опухолями головного мозга, которым предстоит краниотомия, требуют адекватной профилактики. Методы профилактики венозной тромбоэмболии могут быть механическими, фармакологическими (например нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин) или их комбинация. Оптимальный режим профилактики еще до конца не установлен. Механические методы включают в себя раннюю активизацию, компрессионный трикотаж, электрическую стимуляцию икроножных мышц, наружную пневматическую аппаратную компрессию. Иссле-

дования по механической профилактики у нейрохирургических больных демонстрируют предотвращение до 50% тромбоэмболий по сравнению с контрольной группой. Исследования, сравнивающие пневматическую компрессию и применение гепарина у нейрохирургических больных, выявило, что гепарин снижает частоту развития венозной тромбоэмболии и ТЭЛА на 40-50%. Однако, частота больших послеоперационных внутричерепных кровоизлияний может повышаться от основной линии на 1-3,9%, а то и выше 10,9% вследствие введения гепарина. Мета-анализ 4 исследований по тромбопрофилактике у пациентов с опухолями головного мозга показал, что нефракционированный гепарин или низкомолекулярный гепарин снижает риск венозной тромбоэмболии с 12,5% до 6,2% и является причиной кровотечения в 2% случаев.

Нейрокогнитивные симптомы часто выявляются на стадии диагностики опухолей головного мозга. К ним относятся апатия, депрессия, когнитивные расстройства. Апатия встречается чаще у пациентов с опухолями головного мозга высокой степени злокачественности. Анемия, ПЭП, химиотерапия, депрессия, побочные эффекты медикаментов вызывают апатию. Применяются психостимуляторы, такие как модафинил, метилфенидат, армодафинил и другие. Они доказано улучшают поведенческие дисфункции. Когнитивные расстройства проявляются в виде нарушения памяти, внимания, мотивации, настроения. В этих случаях также показано применение психостимуляторов [35, 36].

Депрессия – частый симптом у пациентов с опухолью головного мозга. Депрессия может быть симптомом поражения лобных долей, действия медикаментов или быть частью психологического ответа на опухолевое заболевание. Согласно исследованиям Glioma Outcome Project, у 93% оперированных больных по поводу опухолей головного мозга, выявлены симптомы депрессии. В таких случаях показано назначение антидепрессантов [37].

Заключение

Судороги, отек головного мозга, тромбоэмболические осложнения, нейрокогнитивные дисфункции и депрессия являются наиболее частыми расстройствами у пациентов с опухолями головного мозга, влияющие на прогноз течения заболевания и увеличивающие летальность. Эффективная медикаментозная терапия этих осложнений позволит значительно улучшить качество жизни таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006;67(12 suppl 4):510-513.
2. Ruda R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(6): 611-620.
3. Rossetti AO, Stupp R. Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Neurol* 2010;23(6):603-609.
4. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev* 2009;32(3):275-284; discussion 284-286.
5. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2004;79(12):1489-1494.
6. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001;42(4):515-524.
7. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54(10):1886-1893.
8. Batchelor TT, Byrne TN. Supportive care of brain tumor patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20(6): 1337-1361.
9. Monje ML, Ramakrishna NR, Young G, et al. Durable response of a radiation-induced, high-grade cerebellar glioma to temozolomide. *J Neurooncol* 2007;84(2): 179-183.
10. Chang SM, Parney IF, Huang W, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA* 2005;293(5):557-564.
11. Werk EE Jr, Choi Y, Sholiton L, et al. Interference in the effect of dexamethasone by diphenylhydantoin. *N Engl J Med* 1969; 281(1):32-34.
12. Bahr O, Hermisson M, Rona S, et al. Intravenous and oral levetiracetam in patients with a suspected primary brain tumor and symptomatic seizures undergoing neurosurgery: the FIELLO trial [published online ahead of print September 10, 2011]. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154(2):229-235. doi: 10.1007/S00701-011-1144-9.
13. Zachenhofer I, Donat M, Oberndorfer S, et al. Perioperative levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery. *J Neurooncol* 2011; 101 (1): 101-106.
14. Sperling MR, Ko J. Seizures and brain tumors. *Semin Oncol* 2006;33(3):333-341.
15. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2(7):404-409.
16. Camphausen K, Cerna D, Scott T, et al. Enhancement of in vitro and in vivo tumor cell radiosensitivity by valproic acid. *Int J Cancer* 2005; 114(3):380-386.
17. Cascino GD. Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy Res* 2004;60(2-3): 179-186.
18. Stummer W. Mechanisms of tumor-related brain edema. *Neurosurg Focus* 2007;22(5):E8.
19. Kotsarim C, Griffiths PD, Wilkinson ID, et al. A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from in vivo human-based studies: implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. *Neurosurgery* 2010;67(6): 1799-1815; discussion 1815.
20. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):103-114.
21. Drappatz J, Schiff D, Kesari S, et al. Medical management of brain tumor patients. *Neurol Clin* 2007;25(4): 1035-1071, ix.
22. Bhardwaj A. Osmotherapy in neurocritical care. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007, 7(6): 513-521.
23. Rabinstein AA. Treatment of cerebral edema. *Neurologist* 2006; 12(2):59-73.
24. Gomes JA, Stevens RD, Lewin JJ 3rd, et al. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med* 2005;33(6):1214-1224.
25. Pace A, Metro G, Fabi A. Supportive care in neurooncology. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(6):621-626.
26. Pereira RM, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine* 2011;78(1):41-44.
27. Schiff D. Pneumocystis pneumonia in brain tumor patients: risk factors and clinical features. *J Neurooncol* 1996;27(3):235-240.
28. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20(5): 1375-1382.
29. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. Food and Drug Administration drug approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2005; 11(19 pt 1):6767-6771.
30. Brastianos PK, Batchelor TT. Vascular endothelial growth factor inhibitors in malignant gliomas. *Target Oncol* 2010;5(3): 167-174.
31. Gerstner ER, Duda DG, di Tomaso E, et al. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(4):229-236.

32. Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2542-2552.
33. Simanek R, Vormittag R, Hassler M, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol* 2007;9(2):89-95.
34. Pan E, Tsai JS, Mitchell SB. Retrospective study of venous thromboembolic and intracerebral hemorrhagic events in glioblastoma patients. *Anticancer Res* 2009; 29(10):4309-4313.
35. Wefel JS, Kayl AE, Meyers CA. Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: a conceptual review of an emerging target. *Br J Cancer* 2004;90(9): 1691-1696.
36. Correa DD. Cognitive functions in brain tumor patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20(6):1363-1376.
37. Litofsky NS, Farace E, Anderson F Jr, et al. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery* 2004; 54(2): 358—366; discussion 366-367.

ТҰЖЫРЫМ

Бас ми ісігі бар пациенттер ауруы және оның емделуіне байланысты ерекше қадағалауды керек етеді. Тиімді дәрі-дәрмек терапиясы аурудың және өлім-жітімнің азаюына, өмір сапасының жоғарылауына әкеледі. Неврологиялық про-

блемалар құрысуды, перитуморальдық ісінуді, веналық тромбоземболияны, әлсіздік пен когнитивті дисфункцияны тудырады. Бұл мақала ми ісігі асқынуының ең маңызды емдеу аспектілерін талқылайды.

РЕЗЮМЕ

Пациенты с опухолями головного мозга требуют особого внимания в зависимости от заболевания и ее терапии. Эффективная медикаментозная терапия приводит к снижению заболеваемости и летальности, улучшает качество жизни. Наиболее часто неврологические проблемы вызывают

судороги, перитуморальный отек, венозная тромбоэмболию, слабость и когнитивные дисфункции. Данная статья фокусируется на наиболее важных аспектах лечения самых значимых осложнений опухолей головного мозга.