

Specifičnosti u liječenju epileptičkih napadaja kod tumora mozga

Ljiljana Popović Miočinović¹, Katarina Bošnjak Nađ¹,
Mirjana Mladin Čikara¹, Jasminka Stepan Giljević²

Različite metode liječenja tumora mozga mogu djelovati proepileptički (kirurška lezija, kemoterapeutici: vinkristin, metotreksat) ili antiepileptički (kemoterapeutik temozolamid). Radioterapija može djelovati dvojako. Kemoterapeutici i neki konvencionalni antiepileptički lijekovi (fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, valproati) imaju isti metabolički put preko jetrenih enzima citokroma P450, što može dovesti do interakcije lijekova. Cilj je prikazati složenost liječenja epileptičkih napadaja u 11-godišnjeg bolesnika s tumorom mozga. Sada 11-godišnji dječak bio je zdrav do 7. godine, osim što se u nekoliko navrata potužio na blažu glavobolju. Tada je dobio prvi epileptički napadaj, tipa grand mal, dijagnosticiran je pilocitni astroцитom hipotalamičke regije. Zbog opstruktivnog hidrocefalusa hitno je ugrađena V-P drenaža, a u drugom kirurškom zahvatu tumor je reduciran. Posljedično je nastupila sljepoća na desnom oku, a na lijevom oštećenje vida uz glaukom. Liječenje se nastavilo kemoterapeuticima (carboplatin, vinblastin, temozolamid) i antiepileptičkim lijekom (metilfenobarbital). Napadaje nije imao tri godine. U dobi od 10 godina dobiva sve učestalije epileptičke napadaje, složene parcijalne. Izostavlja se metilfenobarbital, uvodi valproat i levetiracetam. Napadaji nisu prekinuti. Uz antiepileptički lijek i kemoterapeutik uzimao je i više vrsta drugih lijekova. Liječenje epileptičkih napadaja kod tumora mozga zahtijeva interdisciplinarni pristup. Kod djece koja se liječe kemoterapeuticima preporuča se primjenjivati lijekove koji ne induciraju/inhibiraju enzimski sustav jetre. To su levetiracetam, lamotrigin i gabapentin. Kod primjene valproične kiseline potreban je pojačan oprez.

Ključne riječi: epileptički napadaji; tumori mozga; interakcija lijekova; antikonvulzivi; dijete

UVOD

Udio epilepsija vezanih za tumore mozga u dječjoj dobi je 2-3%, a u odrasloj oko 8% (1). Procjenjuje se da je oko 3% prvih epileptičkih napadaja u djece povezano s tumorima mozga. Epileptički napadaji mogu se javiti a) kao prvi znak tumora, b) neposredno nakon kirurškog liječenja tumora (zbog edema ili hematoma) i c) kasnije tijekom tumorske bolesti.

Epileptički napadaji uvijek kompliciraju tijek tumorske bolesti i smanjuju bolesnikovu kakvoću života. Učestalost epilepsije ovisi o lokalizaciji, vrsti i brzini rasta tumora mozga. Najčešća je kod supratentorijalnih hemisferalnih tumora i glioma niske malignosti (eng. *low-grade glioma*-LGG). Gotoovo uvijek se javlja kod difuznih LGG-a (100%), zatim kod LGG-a astrocitoma i oligodendroglioma (>80%) i multifornih glioblastoma (30-50%), kod meningeoma (25%) i najrjeđe kod metastaza u mozgu (15-20%). Prema vrsti epileptič-

kih napadaja najčešći su parcijalni, jednostavni (22%) i složeni (16%), zatim generalizirani (33%) i drugi tipovi (29%) (1, 2).

Prognoza epilepsije kod tumora mozga ovisi o brojnim čimbenicima. U izuzetno povoljnim okolnostima, kad se potpuno ukloni tumor i kad se ukloni epileptičko žarište (uz preoperativno jasno definiranje epileptogenog žarišta) može se postići kontrola napadaja. Nažalost, kod 60-70% bolesnika epileptički napadaji se ponavljaju i rezistentni su na antiepileptičke lijekove (AEL). Uzrok rezistencije je nepoznat, jer je nepoznat i patomehanizam nastanka epilepsije

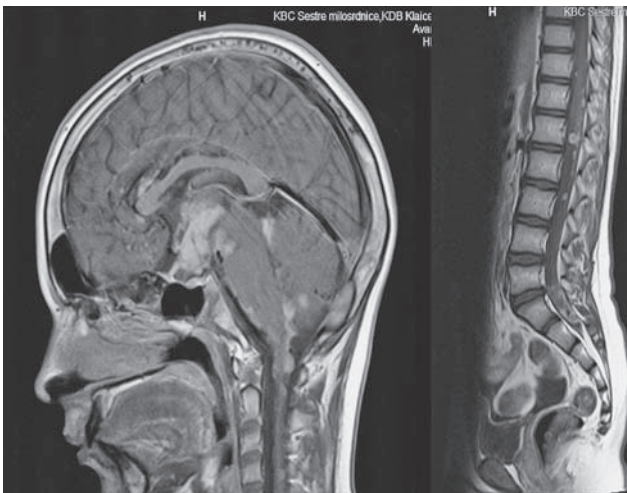
¹ Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama, Goljak 2, Zagreb

² Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Ljiljana Popović Miočinović, dr. med., Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama, Goljak 2, 10000 Zagreb, e-mail: ljiljana.miocinovic@gmail.com

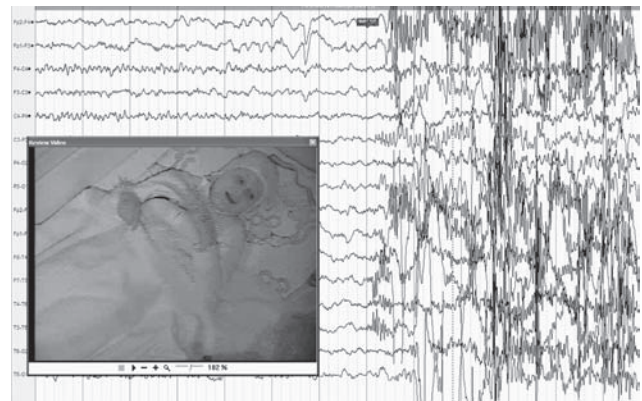
Primljeno/Received: 8. 2. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 2. 4. 2013.



SLIKA 1. Pilocitni astrocitom supraselarne regije i III. ventrikula, uz leptomeningealnu diseminaciju

kod tumora. Vjeruje se da je uzrok epilepsije multifaktorski, od strane bolesnika (sklonost epileptogenezi), tumora (vrsta i lokalizacija) i tretmana tumora (kirurški, radiološki i kemoterapijski) (2, 3). Brojne su teorijske postavke patomehanizma nastanka epilepsije u moždanom parenhimu oko tumora. Ispitivani su brojni činitelji koji uvjetuju predispoziciju neurona oko tumora za hiperekscitabilnost i epileptogenezu: poremećaj aminokiselina, lokalna metabolička neravnoteža, cerebralni edem, poremećaj pH, promijenjena imunološka aktivnost, abnormalnosti sinaptičkih vezikula, aberantna sinaptička reorganizacija, poremećena ionska vodljivost, poremećaj ravnoteže između inhibitornih i ekscitatornih mehanizma u lokalnim koncentracijama GABA i glutamata (4-6). U kojoj mjeri su ovi mehanizmi specifični za izazivanje napadaja kod tumora mozga nije poznato. Slične abnormalnosti nalaze se i u drugim farmakorezistentnim epilepsijama (npr. kod mezijalne temporalne skleroze). Nema jasnog odnosa između veličine tumora ili moždanog edema s učestalošću napadaja. Tumori visoke malignosti (*high-grade*) povezani su s nižom učestalošću epileptičkih napadaja u odnosu na tumore niske malignosti (*low-grade*) (3-7).

Klinički je uočeno da različite metode liječenja tumora mozga (kirurške, radioterapijske i kemoterapijske) mogu utjecati na epileptičke napadaje, pozitivno ili negativno. Nije poznato kako tumor mozga i tretman tumora modificira neuralnu ekscitabilnost. Kirurške metode vjerojatno dovode do povećane lezionalne ekscitabilnosti (6). Utjecaj radijacije može biti dvojak, prolazno povećanje napadaja (zbog edema i nekroze parenhima mozga uzrokovanih radijacijom), a potom smanjenje napadaja. Kemoterapeutici (KT) mogu imati blaži proepileptički (vinkristin, metotreksat, ciklosporin) ili antiepileptički utjecaj (temozolamid) (3, 4, 7).



SLIKA 2. Video EEG interiktalni i iktalni (početak epileptičnog napadaja)

Važna komponenta u liječenju epilepsija kod tumora je poznata interakcija između AEL-a i antitumorskih lijekova, jer obje skupine lijekova se metaboliziraju putem istog enzimskog sustava u jetri (7-8, 9, 10). Novi AEL-i (gabapentin, topiramant, levetiracetam i pregabalin) ne utječu na metabolizam KT-a (3, 7).

CILJ

Prikazati složenost liječenja epileptičkih napadaja u 11-godišnjeg bolesnika s tumorom mozga.

METODE I REZULTATI

Korišteni su podatci iz medicinske dokumentacije o tijeku i liječenju bolesti.

PRIKAZ BOLESNIKA

Dolaze po drugo mišljenje. Na prvom pregledu u našoj bolnici saznajemo da je bolesnik rođen 2001. i bio je zdrav do nepunih 7 godina. Nekoliko mjeseci prije prvog epileptičkog napadaja pojavile su se rijetke i blaže glavobolje, zbog čega nije zatražena liječnička pomoć. U dobi od punih 7 godina dobiva prvi epileptički napadaj, tipa *grand mal*, tada mu je dijagnosticiran pilocitni astrocitom supraselarne regije i III. ventrikula, uz leptomeningealnu diseminaciju. Liječenje je započelo hitnim postavljanjem VP drenaže, a u drugom kirurškom aktu obavljena je djelomična redukcija tumora (Slika 1). Kemoterapijsko liječenje počinje nekoliko mjeseci nakon kirurških zahvata. Provedena je indukcijska i više ciklusa konsolidacijske kemoterapije: I. linija SIOP LGG 2004, II. linija - temozolomide. Primaio je carboplatin, vinblastin, temozolamid. Antiepilepsijsko liječenje započeto je metilfenobarbitalom nakon pojave prvog epileptičkog napadaja i nastavljeno je nakon kirurškog liječenja (postavljanja VP drenaže i redukcije tumora). Nije imao epileptičke napadaje tijekom triju godina.

Od 10. godine života ponovo se javljaju epileptički napadaji - složeni parcijalni, u početku rijetko i samo po noći, zatim učestalije, više puta na dan (Slika 2). Tada je ukinut metilfenobarbital i uveden valproat. Kako su napadaji postajali učestaliji, roditelji su potražili drugo mišljenje.

Kod dolaska u našu bolnicu 11-godišnji dječak je bio urednog ponašanja i govora. Suradnja je bila iznad očekivane za dob, slijep je na desno oko, a na lijevo je slabovidan. Pokretan je, slabije vizuomotoričke koordinacije. Ima prilagođen školski program.

Obavljena je dodatna obrada. Prema nalazu genotipizacije ispitanik je srednje brzi metabolizator lijekova - supstrata CYP2C9 (fenitoin, varfarin, sartani, tolbutamid, glipizid, nateglinid, fluvastatin, NSAR, sulfametoksazol, metronidazol i dr.) i brzi metabolizator lijekova supstrata CYP2C19 (barbiturati, neki benzodiazepini, citalopram, gliklazid, valproati, omeprazol i dr.). Nalaz genotipizacije MDR1 (*Multidrug resistant protein*) upućuje na moguću sporiju transportnu aktivnost P-glikoproteina i produženu bioraspoloživost lijekova supstrata. Prema nalazu preporučuju se prosječne ili nešto niže doze lijekova - supstrata CYP2C9, te prosječne doze lijekova supstrata CYP2C19 (11, 12). Uvodimo levetiracetam uz prethodni valproat. Zbog poremećaja spavanja uveli smo i melatonin.

Višestruko su provjerene razine lijekova, titrirana terapija, napadaji nisu zaustavljeni. Uvođenjem levetiracetama došlo je do značajnog poboljšanja EEG nalaza. Prije uvođenja lijeka EEG je bio multifokalan uz učestala generalizirana izbijanja, tijekom liječenja EEG postaje fokalno, bez generaliziranih izbijanja. U tijeku su konzultacije za kirurško liječenje epilepsije. Prema zadnjem nalazu magnetske rezonancije (MR) mozga tumor zahvaća više moždanih struktura (supraselarne regije i intraventikularne regije, III. klijetku, obavijen je oko moždanog debla i širi se leptomeningealno duž spinalnog kanala).

Uz KT i AEL, tijekom 4-godišnjeg tretmana bolesnik je uzimao dugotrajno više vrsta drugih lijekova: hidrokortizon, diazepam, pantoprazolum, gonadotropin releasing hormon (agonist GnRH) i melatonin.

RASPRAVA

Najveći problemi epilepsije kod tumora su tvrdokorni napadaji, potencijalna interakcija između AEL-a i KT-a, rizik od toksičnosti i kognitivna deteorijacija. Naš bolesnik ima većinu od navedenog.

Najčešći simptom tumora mozga je glavobolja. Naš bolesnik je imao u nekoliko navrata blage glavobolje, prije pojave prvog epileptičkog napadaja, ali zbog toga nije zatražena liječnička pomoć. U dobi od 7 godina dobio je prvi

epileptički napadaj, *grand mal*, tada mu je dijagnosticiran tumor, pilocitni astrocitom. Epileptički napadaji, kao prvi simptom glioma, javljaju se u 67% djece, a nakon započetog liječenja glioma u još 22% oboljelih (2, 3, 4). Gliomi su najčešći tumori u djece. Većina primarnih tumora u djece je podrijetlom iz glija stanica, pa se skupno nazivaju „gliomi-ma“. Gliomi se dijele prema subtipu glija stanica na astrocitome (astrociti), oligodendrogliome (oligodendrociti) i ependimome (ependimalne stanice). Astrocitomi čine 40% svih tumora u dječjoj dobi, prevladavaju astrocitomi niskog stupnja malignosti, koje karakterizira sporo napredujući tijek, kao i u našeg bolesnika. Najčešći je juvenilni pilocitni astrocitom s udjelom od 20% svih tumora. Najčešća lokalizacija je stražnja lubanjska jama. Obično raste polagano iz medijalne linije prema hemisferi malog mozga i ne invadira moždano deblo, ali ga komprimira. Vrlo je rijetka maligna transformacija u agresivniji tumor. Astrocitom ima dva vrška javljanja, 5. i 13. godine. Napadaji su drugi po učestalosti simptom kod djece sa supratentorialnim lezijama i u četvrtine ove djece javljaju se kao inicijalna manifestacija. Vjerojatnost da će tumor uzrokovati napadaje ovisi o lokalizaciji, brzini rasta i histološkom tipu. Najveća je vjerojatnost kod superficijalnih spororastućih glioma; 50% djece s glijalnim tumorima niskog stupnja malignosti ima epilepsiju u usporedbi s 20% djece s *glioblastoma multiforme*. Prvi napadaji najčešće su tipa *grand mal*, ali mogu se javiti i parcijalni, složeni i jednostavni (1, 2, 13). Naš je bolesnik imao prvi napadaj *grand mal*, a sad ima parcijalne složene napadaje. Nakon prvog epileptičkog napadaja i kirurških intervencija (postavljanja VP drenaže i redukcije tumora) nastavljen je AEL (metilfenobarbital). Danas ne postoje usuglašena mišljenja o djelotvornosti profilaktičke terapije. Američka akademija za neurologiju ne preporuča profilaktičku primjenu AEL-a (14, 15). Poznata je potencijalna interakcija AEL-a i KT-a. AEL-i fenobarbital, primidon, karbamazepin i fenitoin induktori su enzima CYP-a, to znači da stimuliraju biotransformaciju antitumorskih lijekova. Posebno mogu sniziti koncentracije skupine lijekova *nitrosourea* (prelaze krvno-moždanu barijeru). Drugi načini razgradnje u jetri odvijaju se putem UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) i glukuronidacije koji može uzrokovati interakciju između AEL-a i KT-a. Valproat je inhibitor enzima UGT, epoksi hidrolaza i CYP2C ko-enzima, uglavnom 2C9, i može tako dovesti do visoke ili čak toksične razine drugih lijekova (KT) koji se metaboliziraju putem odgovarajućih koenzima (2, 3, 7). KT *nitrosourea* sam ili zajedno s cisplatinom ili etoposide u kombinaciji s valproičnom kiselinom povećava tri puta toksičnost, s posljedičnom trombopenijom i neutropenijom. Cisplatin, vinkristin i adriamicin induciraju 3A4 koenzim i mogu smanjiti aktivnost karbamazepina. Vinkristin može sniziti koncentracije fenitoina u serumu. Metotreksat, cisplatin i adriamicin mogu smanjiti razine valproične kiseline u plazmi. Oboljeli

od tumorske bolesti skloni su interakciji lijekova i zbog poremećene funkcije jetre i bubrega ili hipoalbuminemije. Potrebne su redovite kontrole serumskih koncentracija AEL-a i KT-a (7, 8, 9, 10).

Jedan od razloga za tvrdokornost epilepsije je pojačana ekspresija proteina koji pripadaju ATP-skupini (ABC) transporetera, kao što su P-glikoproteini (P-gp; MDR1-*Multidrug resistance proteins*), MRP1 (*Multiresistance proteins*) i MRP5 (16). Ovi proteini sudjeluju u aktivnom transportu lipofilnih lijekova kroz krvno-moždanu barijeru (17). Visoka ekspresija različitih višestruko, otpornih proteina u tumorskim stanicama glioma može dovesti do smanjenog prijenosa lijeka u moždani parenhim (16). Nedovoljna koncentracija antiepileptika u mozgu može biti rezultat i aktivnog transporta iz mozga od strane MDR-a1 i MRP-a1. AEL, supstrati P-gp-a, su fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin i felbamat (16, 17). Levetiracetam i valproična kiselina čini se da nisu supstrati P-gp-a ili drugih MRP-a, pa su ovi AEL-i prikladniji za liječenje refraktornih epilepsija (18, 19).

Danas ne postoje smjernice utemeljene na dokazima za liječenje epilepsije vezane za tumore mozga, osobito kad je tumor djelomično reduciran i kad postoji progresija tumorskog procesa, kao što je to u našeg bolesnika. Ipak, neka načela mogu pomoći u odabiru odgovarajuće terapije (19). Valjalo bi izbjegavati AEL-e koji induciraju/inhibiraju enzime jetre. AEL druge i treće generacije imaju povoljniji farmakokinetički profil (20).

Budući da je naš bolesnik primao i druge lijekove, trajno ili povremeno, potencijalne su i druge interakcije, farmakokinetičke i farmakodinamičke. Oksidativni metabolizam diazepama posredovan je CYP3A i CYP2C19 izoenzimima. Ok-sazepami su dodatno konjugirani s glukuronskom kiselinom. Posljedično ovome, supstrati koji su modulatori CYP3A i/ili CYP2C19, mogu potencijalno promijeniti farmakokinetiku diazepama. Prelazilo bi okvire ovoga rada obraditi sve moguće interakcije lijekova koje prima naš bolesnik, svrha je rada uputiti na složenost liječenja epilepsije kod tumora mozga.

ZAKLJUČAK

Liječenje epileptičkih napadaja kod tumora mozga zahtijeva interdisciplinarni pristup.

Kod djece u koje nije bilo moguće ukloniti tumor i koja se liječe kemoterapeutičima preporuča se primjena lijekova koji ne induciraju/inhibiraju enzimski sustav jetre. To su levetiracetam, lamotrigin i gabapentin. Kod primjene valproične kiseline potreban je pojačan oprez.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None.

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None.

PRISTANAK ISPITANIKA/PATIENT CONSENT

Ispitanici su popunili obrazac za pristanak ispitanika (dostupno na zahtjev) te pristaju na objavljivanje podataka u ovom radu/*Patient has completed the patient consent form (available on request) and agree to the publication of the data in this paper.*

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Popović Miočinović Lj. – prikupljanje, analiza i tumačenje podataka, pisanje rada, pretraživanje literature, izrada slika/*collection, analysis and data interpretation, writing of paper, literature search, making figures*

Bošnjak-Nadž K. – analiza i tumačenje podataka, izrada slika, pisanje rada/*collection, analysis and data interpretation, writing of paper, making figures*

Mladin Čikara M. – prikupljanje podataka, pretraživanje literature/*data collection, literature search*

Stepan Giljević J. – analiza i tumačenje podataka/*analysis and data interpretation*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./*All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007;6:421-30.
2. Khan RB, Hunt DL, Boop FA, Sanford RA, Merchant TE, Gajjar A, Kun LE. Seizures in children with primary brain tumors: incidence and long-term outcome. *Epilepsy Res.* 2005;64:85-91.
3. Kurzwelzy D, Herrlinger U, Simon M. Seizures in patients with low-grade gliomas-incidence, pathogenesis, surgical management, and pharmacotherapy. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2010;35:81-111.
4. Vecht CJ, Wilms EB. Seizures in low- and high-grade gliomas: current management and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:663-9.
5. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142:1-15.
6. Jin X, Prince DA, Huguenard JR. Enhanced excitatory synaptic connectivity in layer v pyramidal neurons of chronically injured epileptogenic neocortex in rats. *J Neurosci.* 2006;26:4891-900.
7. Ruggiero A, Rizzo D, Mastrangelo S, Battaglia D, Attinà G, Riccardi R. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs in children with brain tumors: is it time to change treatment? *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:193-8.
8. Bourg V, Lebrun C, Chichmanian RM, Thomas P, Frenay M. Nitroso-urea-cisplatin-based chemotherapy associated with valproate: increase of haematologic toxicity. *Ann Oncol.* 2001;12:217-9.
9. Neef C, de Voogd-van der Straaten I. An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;43:372-5.
10. Grossman SA, Sheidler VR, Gilbert MR. Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am J Med.* 1989;87:505-10.
11. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium.*

- Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:328-32.
12. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:662-73.
 13. Roganović J. Tumori mozga u djece. *Pedijatrija danas.* 2009;5:32-42.
 14. Sirven JI, Wingerchuk DM, Drazkowski JF, Lyons MK, Zimmerman RS. Seizure prophylaxis in patients with brain tumours: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:1489-94.
 15. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumours. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54:1886-93.
 16. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Expression of drug resistance proteins Pgp, MRP1, MRP3, MRP5 and GST-pi in human glioma. *J Neurooncol.* 2005;74:113-21.
 17. Loscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx.* 2005;2:86-98.
 18. Baltés S, Fedrowitz M, Tortos CL, Potschka H, Loscher W. Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of *in vitro* and *in vivo* transport assays. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;320:331-43.
 19. Vecht CJ, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumours. *Neurology.* 2006;67:10-3.
 20. Johannessen LC, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2005;10:119-40.

SUMMARY

Specific treatment of epileptic seizures in brain tumor: case report

Ljiljana Popović Miočinović, Katarina Bošnjak Nađ, Mirjana Mladin Čikara, Jasminka Stepan Giljević

Different methods of treating brain tumors can be proepileptic (surgical lesions, chemotherapeutics vincristine and methotrexate) or antiepileptic (chemotherapeutic temozolomide). Radiation therapy can act in two ways. Chemotherapeutics and some conventional antiepileptic drugs (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, valproic acid) have the same metabolic pathway through the liver enzymes cytochrome P450. This may lead to drug interactions. The aim is to describe the complexity of the treatment of epileptic seizures in an 11-year-old patient with a brain tumor. Now the 11-year-old boy was healthy until age of 7 years, except for mild headache he complained on several occasions. Then he suffered the first seizure, grand mal type. He was diagnosed with pilocytic astrocytoma in the hypothalamic region. Due to obstructive hydrocephalus, VP drainage was urgently implanted, and in the second surgery, the tumor was reduced. Consequently, blindness on the right eye and the left eye damage, along with glaucoma developed. Treatment was continued with the chemotherapeutic drugs carboplatin, vinblastine, temozolomide and AED methylphenobarbital. He had no seizures for three years. At the age of 10 years, he suffered more frequent epileptic seizures, complex partial type. The treatment with methylphenobarbital was discontinued, and valproate and levetiracetam were introduced. The attacks did not stop. Along with AED and CTD, he was taking multiple different medicines. The treatment of epileptic seizures in brain tumors requires an interdisciplinary approach. The children who are being treated with chemotherapeutics are recommended to use drugs that do not induce/inhibit the enzymatic system of the liver. These are levetiracetam, lamotrigine and gabapentin. Increased caution is required with use of valproic acid.

Keywords: seizures; brain neoplasms; drug interactions; anticonvulsants; child

