



¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Лечение эпилепсии у пациентов с деменцией

А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.^{1,2}, С.Г. Бурд, д.м.н., проф.^{1,2},
А.В. Лебедева, д.м.н.^{1,2}, И.И. Ковалева¹

Адрес для переписки: Анна Николаевна Боголепова, annabogolepova@yandex.ru

Для цитирования: Боголепова А.Н., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Ковалева И.И. Лечение эпилепсии у пациентов с деменцией. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (5): 62–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-5-62-65

С учетом коморбидности деменции и эпилепсии вопрос о выборе противоэпилептического препарата (ПЭП) в такой когорте пациентов крайне актуален. В силу отрицательного побочного эффекта в отношении когнитивных функций у большинства ПЭП, наличия коморбидных состояний у пациентов с деменцией и приемами других препаратов подход к назначению ПЭП должен быть индивидуальным. В статье рассмотрен нейрокогнитивный эффект основных ПЭП, а также особенности их назначения пациентам с деменцией.

Ключевые слова: деменция, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, противоэпилептические препараты, противодементные препараты

Введение

В отличие от общей популяции пациенты с деменцией имеют повышенный риск развития эпилептических приступов. Как показывают статистические обзоры, эпилепсия при деменции встречается в 1,3–6,1% случаев [1].

По данным литературы, у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) риск неспровоцированных приступов в шесть раз, а у лиц с другими типами деменции почти в восемь раз выше, чем у здоровых пациентов аналогичного возраста [2]. Кроме того, существует двунаправленная связь между деменцией и эпилепсией. Так, распространенность деменции у людей с эпилепсией составляет 0,6–17,5% [3]. Однако направление этой связи часто трудно определить, поскольку нейродегенеративные процессы начинаются за несколько лет до появления клинических симптомов.

При назначении противоэпилептических препаратов (ПЭП) пациентам с эпилепсией и деменцией следует учитывать, что большинство ПЭП могут оказывать отрицательный нейрокогнитивный эффект. Более того, необходимо принимать во внимание такие факторы, как коморбидные состояния, лекарственное взаимодействие, особенности фармакодинамики и фармакокинетики препаратов у пожилых пациентов.

Влияние ПЭП на когнитивные функции

ПЭП могут негативно влиять на когнитивные функции, подавляя нейрональную возбудимость или

усиливая ингибиторную нейротрансмиссию [4, 5]. Основные когнитивные эффекты ПЭП – нарушение внимания, скорости психомоторных реакций и снижение памяти. Выраженность побочных эффектов зависит от дозы препарата и продолжительности его приема. Кроме того, пациенты, получающие политерапию ПЭП, демонстрируют более выраженное когнитивное снижение, чем пациенты, находящиеся на монотерапии [6, 7]. Влияние на когнитивные функции наиболее выражено у ПЭП первого поколения (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, клоназепам, клобазам). По сравнению с препаратами первого поколения новые ПЭП действуют более благоприятно (табл. 1) [8]. Например, у габапентина, ламотриджина и леветирацетама неблагоприятные когнитивные эффекты менее выражены, чем у карбамазепина [1].

Показано, что длительное применение бензодиазепинов связано с повышенным риском снижения когнитивных функций и прогрессированием деменции [9]. Применение вальпроевой кислоты ассоциировано с более быстрым снижением показателей когнитивного статуса по шкале MMSE и более выраженной атрофией мозга при нейровизуализации [10].

Обзор J. Liu и L.-N. Wang, посвященный применению ПЭП при БА, не продемонстрировал значимой разницы в отношении эффективности при сравнении леветирацетама и ламотриджина, леветирацетама и фенобарбитала, ламотриджина и фенобарбитала.



Результаты исследования показали, что леветирацетам улучшает когнитивные способности, а ламотриджин облегчает депрессию. В то же время фенобарбитал ухудшает когнитивные функции, а леветирацетам и фенобарбитал – настроение [11].

К ПЭП с наименьшими побочными эффектами в аспекте когнитивных функций относятся леветирацетам, бриварацетам, ламотриджин, окскарбазепин, лакосамид, габапентин (табл. 2) [1, 5, 12]. Леветирацетам, бриварацетам и ламотриджин, напротив, могут оказывать прокогнитивный эффект, что делает их препаратами выбора у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями [5].

Леветирацетам, главный механизм действия которого заключается в связывании с гликопротеином синаптических везикул 2A (SV2A), регулируя выброс нейротрансмиттеров, положительно влияет на когнитивные функции на мышиных моделях БА [13–17]. Показано, что леветирацетам модулирует гипертоническую возбудимость, снижает количество амилоидных бляшек, регулирует нейротрофические факторы [13, 18].

По данным K. Vossel и соавт., низкие дозы леветирацетама способны улучшать пространственную память и исполнительные функции у пациентов с БА с эпилептиформной активностью [19].

В исследовании E. Cumbo и L.D. Ligorì леветирацетам улучшал внимание, беглость речи и общие когнитивные способности у пациентов с деменцией [20]. Переносимость лечения леветирацетамом в большинстве случаев хорошая. Препарат, обычно в низких дозах, успешно используется для лечения эпилептических приступов у пациентов с деменцией [20–23].

Бриварацетам отличается более высокими селективностью и аффинностью к белку SV2A, а также эффективен при лечении пациентов с эпилепсией и деменцией [16]. Кроме того, он не требует медленной титрации и обладает лучшим профилем переносимости [24]. Однако в настоящее время бриварацетам рекомендован в качестве дополнительной противоэпилептической терапии.

По данным исследований, ламотриджин является когнитивно-нейтральным; в ряде случаев демонстрирует прокогнитивный эффект [18, 25–29]. Препарат не ухудшает когнитивные функции и улучшает настроение. Его применение может быть целесообразно при аффективных нарушениях у пациентов с деменцией [20]. Ламотриджин может успешно применяться у пациентов с БА вследствие предотвращения скопления внеклеточного бета-амилоида, вызванного приступами, и замедлять прогрессирование когнитивных нарушений [30]. Кроме того, ламотриджин в силу нейрорепротекторных свойств ингибирует пресинаптическое высвобождение глутамата.

В исследовании с участием пациентов с БА без эпилепсии применение ламотриджина 300 мг на протяжении восьми недель ассоциировалось с улучшением когнитивных показателей (задачи на распознавание и название) и настроения [31]. Однако следует помнить, что ламотриджин способен усугублять миоклонус у пациентов с БА, особенно с мутацией PSEN1 [32].

Выбор ПЭП в зависимости от коморбидной патологии и приема других препаратов

Как правило, пациенты с деменцией имеют ряд сопутствующих заболеваний. Именно поэтому выбор ПЭП должен осуществляться с учетом коморбидной патологии и потенциального межлекарственного взаимодействия. Идеальный ПЭП для пожилого пациента с деменцией, применяющего другие препараты, предназначенные для лечения ряда сопутствующих заболеваний, – средство с минимальным фармакологическим взаимодействием. При выборе ПЭП также следует

Таблица 1. Противоэпилептические препараты [8]

ПЭП первого поколения	ПЭП второго поколения	ПЭП третьего поколения
Карбамазепин Клоназепам Клобазам Этосуксимид Фенобарбитал Фенитоин Примидон Сультам Вальпроевая кислота	Габапентин Ламотриджин Леветирацетам Оскарбазепин Прегабалин Топирамат Вигабатрин Зонисамид	Бриварацетам Эсликарбазепин Лакосамид Перампанел Руфинамид

Таблица 2. Влияние ПЭП на когнитивные функции [1, 5, 12]

ПЭП	Нейрокогнитивный эффект	Характеристика
Фенобарбитал	↓↓↓	Снижение кратковременной памяти, ухудшение выполнения тестов на зрительно-пространственные функции и память
Фенитоин	↓↓	Негативное влияние на внимание, память и особенно на скорость мышления
Топирамат	↓↓	Замедление мышления, ухудшение внимания, нарушение речи (затруднение в подборе слов и замедление беглости речи) и ухудшение вербальной памяти, психомоторная заторможенность
Карбамазепин	↓	Снижение памяти, внимания и замедление скорости мышления
Вальпроевая кислота	↓	Снижение скорости психомоторных реакций и мышления, возникающее в начале приема препарата и варьирующее от легкого до умеренного
Зонисамид	↓	Снижение памяти, внимания, беглости речи
Перампанел	↓/–	Снижение концентрации внимания
Габапентин	–	Чаще нейтральное действие
Оскарбазепин	–	Чаще нейтральное действие
Лакосамид	–	Чаще нейтральное действие
Ламотриджин	–/↑	Может демонстрировать улучшение кратковременной и долговременной памяти, нормотимический эффект
Леветирацетам	↑	Улучшение проспективной и оперативной памяти, двигательных функций, улучшение беглости речи и внимания



Таблица 3. Лекарственные взаимодействия между противодементными и противоэпилептическими препаратами [33]

Противодементные препараты	PHT	CBZ	PB	BZD	VPA	OXC	LEV	TOP	GBP	LTG	ZNS	PGB
Донепезил	↓	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–	–
Галантамин	↓	↓	↓	–	–	↓	–	–	–	–	–	–
Ривастигмин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	–	Нет
Мемантин	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	–	Нет

Примечание. PHT – фенитоин. CBZ – карбамазепин. PB – фенобарбитал. BZD – бензодиазепины. VPA – вальпроовая кислота. OXC – окскарбазепин. LEV – леветирацетам. TOP – топирамат. GBP – габапентин. LTG – ламотриджин. ZNS – зонисамид. PGB – прегабалин. «–» – о взаимодействии неизвестно.

учитывать возможный ферментиндуцирующий (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон, руфинамид, топирамат в дозе менее 200 мг/сут) или ферментингибирующий эффект (вальпроовая кислота, сультам) [8]. Необходимо также принимать во внимание взаимодействие ряда ПЭП и противодементных препаратов (табл. 3) [33]. Назначая противодементные препараты, важно помнить о возможности учащения эпилептических приступов и миоклонуса на фоне приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил [34, 35], ривастигмин [36]), реже – мемантина [37, 38]. В данном случае могут потребоваться снижение таргетной дозы и более медленная титрация данных противодементных препаратов.

Применение индукторов печеночных ферментов способно изменить концентрацию препаратов, активно метаболизирующихся через печень (например, варфарина). Их применение нежелательно при остеопорозе. Нарушения ритма и проводимости сердца ограничивают прием препаратов группы блокаторов натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, лакосамид). Назначение вальпроовой кислоты нежелательно на фоне метаболического синдрома, ожирения, заболеваний печени, тромбоцитопении и повышенного риска кровотечений. Эмоциональные и аффективные нарушения, галлюцинации,

расстройства поведения служат ограничением к применению леветирацетама и перампелла. Кроме того, дозу леветирацетама необходимо корректировать исходя из уровня скорости клубочковой фильтрации при наличии хронической болезни почек. Мочекаменная болезнь, дефицит массы тела и депрессивные расстройства рассматриваются в качестве факторов, ограничивающих применение топирамата и зонисамида. При гипонатриемии следует избегать назначения карбамазепина и окскарбазепина.

Еще одна особенность применения ПЭП у пожилых пациентов связана с контролем лекарственного мониторинга вследствие коморбидных нарушений со стороны печени, почек, замедленного метаболизма.

Заключение

Выбор ПЭП у пациентов с деменцией и эпилепсией должен быть индивидуальным. Препараты второго и третьего поколений с минимальным количеством неблагоприятных когнитивных эффектов и минимальным межлекарственным взаимодействием эффективны в профилактике эпилептических приступов и повышении качества жизни пациентов с деменцией. *

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов.

Литература

- Beghi E., Beghi M. Epilepsy, antiepileptic drugs and dementia. *Curr. Opin. Neurol.* 2020; 33 (2): 191–197.
- Hesdorffer D.C., Hauser W.A., Annegers J.F., et al. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology.* 1996; 46 (3): 727–730.
- Subota A., Pham T., Jetté N., et al. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2017; 58 (6): 962–972.
- Park S.-P., Kwon S.-H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J. Clin. Neurol.* 2008; 4 (3): 99–106.
- Eddy C.M., Rickards H.E., Cavanna A.E. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2011; 4 (6): 385–407.
- Martin R.C., Griffith H.R., Faught E., et al. Cognitive functioning in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46 (2): 298–303.
- Piazzini A., Canevini M.P., Turner K., et al. Elderly people and epilepsy: cognitive function. *Epilepsia.* 2006; 47 (Suppl. 5): 82–84.
- Johannessen Landmark C., Eyal S., Burns M.L., et al. Pharmacological aspects of antiseizure medications: from basic mechanisms to clinical considerations of drug interactions and use of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord.* 2023; 25 (4): 454–471.
- Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T., et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014; 349: g5205.
- Fleisher A.S., Truran D., Mai J.T., et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology.* 2011; 77 (13): 1263–1271.
- Liu J., Wang L.-N. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021; 5 (5): CD011922.
- Котов А.С. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013; 5 (1S): 45–51.
- Sanchez P.E., Zhu L., Verret L., et al. Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (42): E2895–2903.



14. Corbett B.F., You J.C., Zhang X., et al. Δ FosB regulates gene expression and cognitive dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Cell Rep.* 2017; 20 (2): 344–355.
15. Shi J.Q., Wang B.R., Tian Y.Y., et al. Antiepileptics topiramate and levetiracetam alleviate behavioral deficits and reduce neuropathology in APPsw/PS1dE9 transgenic mice. *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19 (11): 871–881.
16. Nygaard H.B., Kaufman A.C., Sekine-Konno T., et al. Brivaracetam, but not ethosuximide, reverses memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Alzheimers Res. Ther.* 2015; 7 (1): 25.
17. Fu C.H., Iascone D.M., Petrof I., et al. Early seizure activity accelerates depletion of hippocampal neural stem cells and impairs spatial discrimination in an Alzheimer's disease model. *Cell Rep.* 2019; 27 (13): 3741–3751.e4.
18. Horváth A., Szűcs A., Barcs G., et al. Epileptic seizures in Alzheimer disease: a review. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016; 30 (2): 186–192.
19. Vossel K., Ranasinghe K.G., Beagle A.J., et al. Effect of levetiracetam on cognition in patients with Alzheimer disease with and without epileptiform activity: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021; 78 (11): 1345–1354.
20. Cumbo E., Ligorì L.D. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav.* 2010; 17 (4): 461–466.
21. Vossel K.A., Beagle A.J., Rabinovici G.D., et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2013; 70 (9): 1158–1166.
22. Belcastro V., Costa C., Galletti F., et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14 (10): 1176–1178.
23. Bakker A., Krauss G.L., Albert M.S., et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron.* 2012; 74 (3): 467–474.
24. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Эффективность и переносимость бриварацетама в лечении эпилепсии: обзор литературы и собственные данные. *Русский журнал детской неврологии.* 2018; 13 (3): 45–56.
25. Nicastrò N., Assal F., Seeck M. From here to epilepsy: the risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. *Epileptic Disord.* 2016; 18 (1): 1–12.
26. Mendez M., Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging.* 2003; 20 (11): 791–803.
27. Rowan A.J., Ramsay R.E., Collins J.F., et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology.* 2005; 64 (11): 1868–1873.
28. Vossel K.A., Tartaglia M.C., Nygaard H.B., et al. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (4): 311–322.
29. Javed A., Cohen B., Detyniecki K., et al. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: an extended follow-up. *Seizure.* 2015; 29: 34–40.
30. Rizzello E., Pimpinella D., Pignataro A., et al. Lamotrigine rescues neuronal alterations and prevents seizure-induced memory decline in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol. Dis.* 2023; 181: 106106.
31. Tekin S., Aykut-Bingöl C., Tanridağ T., Aktan S. Antiglutamatergic therapy in Alzheimer's disease – effects of lamotrigine. *Short communication. J. Neural Transm. (Vienna).* 1998; 105 (2–3): 295–303.
32. Larner A.J. Presenilin-1 mutation Alzheimer's disease: a genetic epilepsy syndrome? *Epilepsy Behav.* 2011; 21 (1): 20–22.
33. Janssen S., Schere D. Treatment and management of epilepsy in the elderly demented patient. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2010; 25 (1): 18–26.
34. Fisher R.S., Bortz J.J., Blum D.E., et al. A pilot study of donepezil for memory problems in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2001; 2 (4): 330–334.
35. Babic T., Zurak N. Convulsions induced by donepezil. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999; 66 (3): 410.
36. Kumlien E., Lundberg P.O. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure.* 2010; 19 (2): 69–73.
37. Peltz G., Pacific D.M., Noviaskey J.A., et al. Seizures associated with memantine use. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005; 62 (4): 420–421.
38. Murgai A.A., LeDoux M.S. Memantine-induced myoclonus in a patient with Alzheimer disease. *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (NY).* 2015; 5: 337.

Treatment of Epilepsy in Patients with Dementia

A.N. Bogolepova, PhD, Prof.^{1,2}, S.G. Burd, PhD, Prof.^{1,2}, A.V. Lebedeva, PhD^{1,2}, I.I. Kovaleva¹

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Anna N. Bogolepova, annabogolepova@yandex.ru

Given the frequent comorbidity of dementia and epilepsy, the choice of antiepileptic drug (AED) in this patient cohort is extremely actual. Due to the negative side effects of most AEDs on cognitive function, the presence of comorbid conditions, and the use of other medications in patients with dementia, the approach to AED prescribing in these patients must be individualized. This article examines the main antiepileptic drugs in terms of their neurocognitive effects, as well as the peculiarities of their use in patients with dementia.

Keywords: dementia, epilepsy, Alzheimer's disease, antiepileptic drugs, antidementia drugs