

# 中国老年癫痫患者管理专家共识

中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组

通信作者:肖波,中南大学湘雅医院神经内科,Email:xiaobo\_xy@126.com;周东,四川大学华西医院神经内科,Email:zhoudong66@yahoo.de

**【摘要】** 癫痫是老年人群最常见的神经系统疾病之一,老年癫痫人群共患病发生率高,病因复杂,诊断和治疗面临许多挑战。中华医学会神经病学分会脑电图和癫痫学组组织相关专家,在 2013 年《关于成人癫痫患者长程管理的专家共识》的基础上,专门针对老年癫痫患者管理作进一步更新和细化,讨论并撰写此专家共识,旨在为老年癫痫患者提供全面合理的诊疗规范。

**【关键词】** 癫痫; 老年; 诊断; 治疗; 管理

**基金项目:**国家重点研发计划(2021YFC1005305);湖南省重点研发项目(2021SK2027)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.08.001

**Consensus for the management of epilepsy in elderly patients**  
*Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Electroencephalography and Epilepsy*

*Corresponding author: Xiao Bo, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China. Email: xiaobo\_xy@126.com; Zhou Dong, Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Email: zhoudong66@yahoo.de*

**【Key words】** Epilepsy; Aged; Diagnosis; Treatment; Management

**Fund Program:** National Key Research and Development Program of China (2021YFC1005305); Key Research and Development Program of Hunan Province (2021SK2027)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.08.001

癫痫是老年人群最常见的神经系统疾病之一,仅次于卒中和痴呆。随着人口老龄化加剧,儿童或成人癫痫患者寿命延长,老年癫痫人群也在不断扩大<sup>[1]</sup>。老年人群中癫痫的发病率高,共患病发生率高,病因复杂,诊断和治疗面临许多挑战<sup>[2]</sup>。老年人生理和病理特点决定了选择抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)时须慎重,尤其需注意药物之间的相互作用、药代动力学特点及不良反应<sup>[3]</sup>。因此,中华医学会神经病学分会脑电图和癫痫学组组织相关专家,参考国际抗癫痫联盟

(International League Against Epilepsy, ILAE)、美国神经病学学会(American Academy of Neurology, AAN)、英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)发布的最新癫痫临床诊疗指南及专家共识,通过对 PubMed、万方数据库、中国知网、Research Gate、Web of Science 等有关老年癫痫文献的筛选,结合各位专家的临床经验,经过反复讨论和修改,在 2013 年《关于成人癫痫患者长程管理的专家共识》及 2006 年国际《Guidelines for the management of epilepsy in the elderly》的基础上,专门针对老年癫痫患者管理作进一步更新和细化,并基于牛津循证医学临床证据水平分级和推荐级别,讨论并撰写《中国老年癫痫患者管理专家共识》,旨在为老年癫痫患者提供全面合理的诊疗规范。

## 一、年龄定义

对于老年人目前还没有统一的年龄划分,不同研究中定义的年龄范围大体为 50~70 岁以上<sup>[1]</sup>。目前通常将老年人的年龄阈值定为 60~65 岁,联合国使用 60 岁作为老年人年龄的分界线,而大多数高收入国家使用 65 岁<sup>[2]</sup>。

**推荐意见 1:**根据我国国情和人口普查数据以及国家目前经济、社会生活和医疗保健等方面的迅猛发展,建议将老年癫痫患者年龄定义为 65 岁及以上(V 级证据, D 级推荐)。

## 二、流行病学

癫痫的发病率随年龄不同呈现出明显的双峰样分布,好发于儿童和老年人,50 岁以上人群随年龄增加发病率呈现稳定上升趋势,大于 75 岁人群发病率最高<sup>[1]</sup>。在老年患者中,一部分是新发癫痫,另一部分是慢性癫痫患者逐渐老龄化。人群研究中,老年新发癫痫的发病率为 1~3%<sup>[4]</sup>,大概是成年人年轻患者的 2~6 倍<sup>[5]</sup>。

老年人的癫痫患病率接近 2%~5%<sup>[6]</sup>,是成年人年轻患者的 3~4 倍<sup>[7]</sup>。老年人群中,急性症状性癫痫发作常见,60 岁以上人群发病率约 0.55~1.00‰,发病率男性高于女性;老年癫痫病死率高于年轻人群<sup>[8-9]</sup>。

**推荐意见 2:**目前我国已步入老龄化社会,老年癫痫的发病率高,且随着年龄增加而上升,病死率高,应引起临床医生的关注(Ⅱ级证据, B 级推荐)。

### 三、病因和危险因素

癫痫发作分为诱发性和非诱发性两类。诱发性癫痫发作(也称急性症状性癫痫)通常有可识别的近因发生,在没有特定原因/诱因(如低血糖和酒精戒断)的情况下预计癫痫不会复发。而非诱发性癫痫发作通常没有可识别的近因,癫痫发作具有自发性、反复发作的特点,在缺乏治疗的情况下预计会复发<sup>[10]</sup>。

1. 诱发性癫痫发作(急性症状性癫痫发作):指癫痫发作出现在全身系统疾病期间或者与近期发生的脑损伤密切相关,包括:(1)神经系统疾病,如急性脑卒中、创伤性脑损伤、缺血缺氧性脑病、中枢神经系统感染的急性期和感染(包括免疫相关性脑炎等)<sup>[11]</sup>;(2)全身疾病,如低血糖、电解质紊乱、肝性脑病和尿毒症性脑病等<sup>[12]</sup>;(3)药物和饮酒,引起抽搐的药物以及酒精戒断都可能导致癫痫发作<sup>[12]</sup>。

2. 非诱发性癫痫发作:2017 年国际抗癫痫联盟将癫痫的病因大致分为遗传性、结构性、代谢性、免疫性、感染性和不明原因性<sup>[13]</sup>。老年人群中癫痫的病因主要包括脑血管病、神经退行性痴呆、颅内肿瘤和创伤<sup>[12]</sup>。其中,缺血性脑卒中约占老年

新发癫痫病因的 37%,出血性脑卒中约占 12%,肿瘤约占 13%,阿尔茨海默病(AD)约占 7%,代谢性疾病和其他神经认知障碍各占 5%,其他情况 8%,另有 13%病因不明<sup>[14]</sup>。

**推荐意见 3:**老年新发癫痫多有特殊病因,脑血管病比较常见,应积极寻找病因,并进行相应处理(Ⅱ级证据, B 级推荐)。

### 四、临床特点

老年癫痫具有“三高”特点,发病率、病死率和临床诊断难度均较高,对临床医师的诊治水平有较高要求。老年癫痫的诊断困难,原因主要包括:(1)临床表现不典型,与短暂性脑缺血发作、发作性全面性遗忘症和晕厥等疾病临床表现易混淆;(2)共病率较高,常伴有心血管及其他神经系统疾病,使诊断复杂化;(3)发作间期脑电图慢波活动可能增多,普通脑电图痫样放电检出率可能较低,需完善长程脑电图监测<sup>[15]</sup>。邵晨婧等<sup>[16]</sup>基于我国老年患者人群的回顾性研究发现,60 岁及以后起病的癫痫患者中局灶性发作更多见。一项来自沙特的回顾性研究发现,在纳入的 119 例老年新发癫痫患者(≥60 岁)中,61.3%患者为局灶性发作,34.5%患者为全面性发作<sup>[17]</sup>。脑电图呈棘波、尖波、棘/尖-慢综合波或节律性阵发性慢波者,老年迟发组(年龄≥60 岁,初次癫痫发作时年龄≥60 岁)占 33.6%,早发组(年龄≥60 岁,初次癫痫发作时年龄<50 岁)占 30.4%,中青年组(初次癫痫发作时年龄 18~50 岁)占 37.6%<sup>[16]</sup>。

#### (一)老年与年轻癫痫患者临床特点比较

老年癫痫与年轻癫痫患者的临床特点相比,发作类型和发作后期表现有很大不同,见表 1<sup>[18]</sup>。老年癫痫患者的症状表现常不典型,易误诊,首发症状

表 1 老年新发癫痫和慢性癫痫患者与年轻癫痫的比较

项目	老年新发癫痫(≥60 岁)	老年慢性癫痫 (儿童及中年发病)	年轻癫痫(<18 岁)
常见类型	局灶性癫痫或癫痫持续状态	全面性和局灶性癫痫	所有发作类型,特别是癫痫综合征、发育性和癫痫性脑病
发作常见特征	短时间局灶性发作(30 s 到 2~3 min),难以发现明确临床特征:茫然、意识丧失、意识模糊、记忆障碍	强直-阵挛性发作(抽动和肌肉僵硬),伴意识丧失;短暂局灶性发作(30 s 到 2~3 min)	强直-阵挛性发作(抽动和肌肉僵硬),伴意识丧失;丛集性癫痫发作(刻板性癫痫频繁发作活动);严重发育性与癫痫性脑病,发作可持续 5 min 以上;发作持续时间约为 10 s(局灶性癫痫伴意识丧失)到 2~3 min(全面性),临床特征明显
发作后特征	发作后长时间意识模糊(最长达 2 周);容易误诊为谵妄或患者在经历“funny turn”	发作后短时间及长时间意识模糊;疲乏	发作后短时间意识模糊(最多数小时);疲乏

可能为非惊厥状态,仅表现为行为怪异、意识模糊、记忆混乱或类似痴呆状态,且症状可以持续较长时间<sup>[3]</sup>。老年癫痫患者的病因更多见基于年龄因素的退行性疾病和基础疾病诱发。老年患者被诊断为首次不明原因发作后,有更高的复发率和发展为癫痫的趋势<sup>[15]</sup>。共患多种疾病、联合使用多种药物等问题在老年人群中常见,这进一步增加了诊断的难度<sup>[1]</sup>。

## (二)老年患者癫痫相关的特殊情况

1. 痴呆相关性癫痫:痴呆的所有类型,特别是 AD 是导致老年癫痫发生的常见病因。痴呆相关癫痫的发病率 8.1%~17.5%,家族性早期 AD 患者会比正常人群癫痫风险提高 87 倍<sup>[19]</sup>。以前认为癫痫发作是退化的海马神经元丢失的结果,但现在看来癫痫本身可能参与 AD 的发病机制,确切的机制仍不清楚<sup>[1]</sup>。

2. 一过性癫痫性遗忘:是一种以反复发作的短暂性遗忘为主要表现的癫痫综合征,与短暂性全面性遗忘相似,多见于老年男性(>65 岁)。具体特征包括癫痫发作在觉醒时更为频繁,反复提问以及对事件本身的残留不完全遗忘。大约 40% 的一过性癫痫遗忘患者存在幻嗅。癫痫发作通常可被低剂量的一线 ASMs 控制<sup>[1]</sup>。

3. 抗体介导的急性症状性癫痫发作:主要抗体包括 LGI1, CASPR2、NMDAR、AMPA、GABA<sub>A</sub>R、GABA<sub>B</sub>R 等。其中,抗 GABA<sub>A</sub>R、AMPA、抗 LGI1 和抗 CASPR2 抗体在中年(>45 岁)至老年人中较为常见。自身免疫性癫痫患者往往表现为癫痫发作与认知和行为改变相结合,且对传统的 ASMs 治疗反应较差。应运用免疫抑制治疗,越早使用免疫抑制药物,效果越好<sup>[1]</sup>。

4. 癫痫持续状态和癫痫猝死:癫痫持续状态(>60 岁)发病率是 86/100,000,癫痫持续状态相关死亡率会随着年龄的增加而增加。癫痫猝死是癫痫患者死亡的重要原因之一,在老年患者中常常被低估。因此,老年患者的癫痫不能被认为是良性的,需要关注诸如癫痫猝死等潜在风险<sup>[1]</sup>。

## (三)共患病

与年轻癫痫患者相比,老年癫痫患者常伴有高血压、糖尿病、冠心病、阻塞性肺疾病、抑郁症和痴呆等<sup>[20]</sup>。老年癫痫患者还会出现社交障碍和心理共患病等问题<sup>[21]</sup>。癫痫、多种药物使用和社会环境等多种因素与共患病之间存在复杂的相互关系。这些共患病不仅可能使他们易患癫痫,也会限制治

疗选择。同时药物导致的不良反应,在老年患者中可能与潜在的其他共患病相关,需要进一步关注。例如药物导致的平衡困难容易发生跌倒,而跌倒可能与骨折相关<sup>[1]</sup>。

**推荐意见 4:**老年癫痫患者症状表现常不典型,易误诊,且有一些特殊癫痫类型需要关注,对临床医师的诊治水平有较高要求。老年癫痫患者常共患多种疾病,在治疗癫痫的同时常需要考虑对共患病做适当的治疗(Ⅱ级证据, B 级推荐)。

## 五、癫痫诊断

癫痫诊断首先要明确患者是否有一次或多次诱发性发作或者非诱发性发作,然后确定癫痫发作或癫痫的病因。对于疑似癫痫发作或癫痫的老年患者,应该评估的内容包括:(1)病史:通过患者、目击者和照料者的描述,详细了解发作事件,追踪患者的完整病史是老年患者明确癫痫诊断的重要依据<sup>[1]</sup>。(2)脑电图(EEG):对于临床上高度怀疑是癫痫发作或癫痫的患者,常规 EEG 可提供支持癫痫发作和癫痫诊断的客观证据,但如果 EEG 结果阴性也不能作为否定或排除诊断的证据。视频或动态脑电图监测对于老年癫痫患者的诊断有很大帮助,尤其是结合心电图监测<sup>[3]</sup>。(3)神经影像学检查:脑卒中和其他结构性病变的发生率会随着年龄的增加而变高,对于怀疑是癫痫发作或癫痫的老年患者应该接受神经影像学检查,特别是存在局部症状、神经系统检查结果异常等可以进行脑部 MRI 或 CT 检查<sup>[1]</sup>。(4)实验室评估:包括基础血液检查(考虑代谢异常)、肝功能检查、脑脊液分析(考虑脑膜炎或脑炎)和自身抗体筛查等<sup>[1]</sup>。

老年人癫痫发作最常见的鉴别诊断包括间断性的意识障碍或精神状态的改变(如无法解释的跌倒和一过性意识模糊)。对直立性低血压引起的晕厥、波动性认知障碍、偏头痛、谵妄或癫痫发作引起的脑循环障碍的鉴别诊断较难<sup>[1]</sup>。老年癫痫应注意与以下疾病鉴别:(1)晕厥:心源性晕厥在老年人中常见,可表现为无前驱症状的突然跌倒,直立性低血压引起的晕厥也可以表现为突然跌倒。(2)短暂性脑缺血发作:脑缺血发作通常表现为神经系统“阴性(缺失性)”症状,如轻偏瘫或偏身感觉障碍等;癫痫发作通常为“阳性(刺激性)”症状,如脑功能过度或肢体不自主抖动强直<sup>[8]</sup>。(3)短暂性全面性遗忘:其特征为显著遗忘,其他认知功能正常。需要与局灶性发作伴意识障碍相鉴别。前者发作时患者意识清楚,认知功能保留,通常不会重复发

生。而后者常伴有意识障碍<sup>[8]</sup>。(4)偏头痛:偏头痛先兆症状持续时间一般较长,视幻觉以闪光、暗点等为主,脑电图常无痫样放电<sup>[8]</sup>。(5)睡眠障碍:老年人群易发生快速动眼期睡眠行为异常,这种异常行为主要发生在睡眠周期的快速动眼期,而夜间额叶癫痫发作可发生在睡眠期前 30 min 内或睡眠期的各个时间段<sup>[8]</sup>。不宁腿综合征在老年人群中常见,表现为休息或夜间不活动时出现或加重的腿部不适,活动后可缓解<sup>[22]</sup>。视频脑电图和多导睡眠监测可辅助诊断。

**推荐意见 5:**对临床上高度怀疑癫痫发作或癫痫的老年患者,结合病史的情况下需要完善脑电图、神经影像学和实验室检查进行下一步评估。视频长程脑电监测有利于老年癫痫患者的诊断,尤其是结合心电监测时。同时老年癫痫应与老年人的其他常见发作性疾病相鉴别。

## 六、癫痫治疗

目前癫痫常用的治疗手段包括药物治疗、外科治疗(包括神经调控疗法)和生酮饮食<sup>[23]</sup>;其中 ASM 是老年癫痫最重要和最基本的治疗方式。

### (一)药物治疗

老年癫痫患者的药物治疗原则和其他年龄患者基本一致。但由于高龄患者身体机能的下降,对药物的敏感性增加,容易发生药物相关的不良反应。老年患者的给药剂量应根据发作状态的控制和肝肾功能状况来确定,药物应缓慢加量,维持较低地有效治疗剂量,同时应监测药物的血药浓度,保证安全有效地用药<sup>[24]</sup>。此外,老年患者常同时合并多种基础疾病,同时使用的药物种类多,在选择 ASM 时要充分考虑药物代谢特点、疗效、不良反应、相互作用和患者耐受性等因素<sup>[15]</sup>。

1. 药代动力学:老年人由于身体机能下降,药物在体内的药代动力学过程和年轻人相比有一定程度的变化。老年患者的胃肠道吸收面积、灌注和胃肠动力下降;肝脏体积和重量减少,蛋白质合成和代谢活性降低,会对经肝脏代谢或高蛋白结合率的 ASM 影响显著。老年人具备功能的肾小球数量下降,肾小球滤过率降低,肾小管改变,也对经肾脏排泄的药物产生影响<sup>[25]</sup>。表 2 中列举了常用的 ASM 的主要代谢途径,蛋白结合率和对肝酶的影响等<sup>[23,26-29]</sup>。

2. 药物相互作用:老年癫痫患者出现 ASM 与非 ASM 相互作用比例高。美国一项回顾性研究,探讨老年癫痫患者( $\geq 67$  岁)接受 ASM 及非 ASM 治疗时,发现 39.0% 癫痫患者存在 ASM 影响非 ASM 的疗效问题;29.3% 癫痫患者存在联合药物影响 ASM 的疗效问题;伴随一种或以上共患病是药物相互作用的高危因素<sup>[30]</sup>。ASM 与老年人常用非 ASM 药物之间的相互作用<sup>[30]</sup>,见表 3。一些常见 ASM 之间的相互作用<sup>[31]</sup>,见表 4。

3. 药物不良反应:(1)ASM 对心血管的影响:苯妥英钠单药或联合其他钠通道阻滞剂(如卡马西平、拉莫三嗪)可能引起类似 Brugada 综合征的心电图改变;快速静滴苯妥英钠可导致低血压及心律失常,禁用于心率小于 60 次/min 或合并二、三度传导阻滞患者<sup>[32]</sup>;苯妥英、卡马西平、艾司利卡西平、拉考沙胺、拉莫三嗪、奥卡西平可以影响患者心电图的 PR 间期;苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、扑痫酮(缩短)、拉莫三嗪、卢非酰胺(缩短)可以影响心电图的 QT 间期<sup>[33]</sup>。拉莫三嗪和卡马西平可能轻微延长 P-Q 间期及降低老年患者心率;卡马

表 2 不同 ASM 主要代谢途径及蛋白结合率对比

ASM	消除途径	经肝脏代谢比例(%)	血浆蛋白结合率(%)	半衰期(h)	诱导/抑制作用	特异质不良反应
苯巴比妥	肾脏/肝脏	75	45~60	100	诱导 CYP2C、CYP3A UGT	肝炎
苯妥英	肝脏	95	90	13~69	诱导 CYP2C、CYP3A UGT,抑制 CYP2C9	肝毒性
卡马西平	肝脏	99	75	12~17	诱导 CYP2C、CYP3A、UGT	肝损害
丙戊酸	肝脏	98	93	9~16	抑制环氧化物水解酶、CYP2C9、UGT	肝毒性
加巴喷丁	肾脏	0	0	5~7	无诱导/抑制作用	—
拉莫三嗪	肝脏	90	56	25	无诱导/抑制作用	肝衰竭
托吡酯	肾脏/肝脏	35	15	23	弱诱导 CYP3A,弱抑制 CYP2C19(>200 mg/d)	—
左乙拉西坦	肾脏	0	0	7	无诱导/抑制作用	—
奥卡西平	肝脏	99	40	8~10	诱导 CYP3A4/5,抑制 CYP2C19	—
拉考沙胺	肾脏/肝脏	60	14	12~14	无诱导/抑制作用	—
吡仑帕奈	肝脏	99	95	105	弱诱导 CYP2B6 和 CYP3A4/5	—

注:CYP:细胞色素 P450 酶,UGT:尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶,ASM:抗癫痫发作药物

表 3 抗癫痫发作药物(ASMs)和非 ASMs 联合使用的药代动力学相互作用的风险

ASMs 对非 ASMs 的影响	苯妥英	卡马西平	苯巴比妥	丙戊酸	托吡酯	奥卡西平
高危	华法林 喹硫平	华法林 辛伐他汀 喹硫平 米氮平 利培酮	华法林	喹硫平 阿司匹林		
中危	阿托伐他汀 米氮平 地高辛 左甲状腺素	西酞普兰 曲唑酮 左甲状腺素	美托洛尔 左甲状腺素	华法林	地高辛 利培酮	地尔硫卓
可能有风险但不确定	辛伐他汀 呋塞米 舍曲林 地尔硫卓 泼尼松 多奈哌齐	舍曲林 地尔硫卓 泼尼松 艾司西酞普兰	辛伐他汀 多奈哌齐 卡维地洛 喹硫平	奥美拉唑 氯吡格雷 多奈哌齐 阿托伐他汀 泼尼松		

表 4 联合治疗药物对已有抗癫痫发作药物(ASMs)血药浓度的影响

添加的 ASMs	已有的 ASMs							
	卡马西平	苯巴比妥	苯妥英钠	丙戊酸	左乙拉西坦	拉莫三嗪	奥卡西平	托吡酯
卡马西平	/	—	C	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓↓
苯巴比妥	↓↓↓	/	C	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓↓
苯妥英钠	↓↓↓	↑	/	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓	↓↓↓
丙戊酸	C	↑↑↑	C	/	—	↑↑↑	—	↓
左乙拉西坦	—	—	—	—	/	—	—	—
拉莫三嗪	—	—	—	↓	—	/	—	—
奥卡西平	C	↑	↑	—	—	↓	/	↓
托吡酯	—	—	↑	—	—	—	?	/

注:—,无改变;—,预期无改变;↓,血浆浓度轻度至中度下降;↓↓↓,血浆浓度显著下降;↑,血浆浓度轻度至中度上升;↑↑↑,血浆浓度明显上升;?:未知;C:复杂或可变的相互作用。垂直列 ASMs 为联合药物,水平列 ASMs 是为初始药物

西平和奥卡西平避免用于房室传导阻滞患者;有普瑞巴林加重心力衰竭及拉莫三嗪引发 SUDEP 的报道,但现有证据有限;长期使用苯妥英钠、丙戊酸及卡马西平会增加颈总动脉内膜-中层厚度<sup>[34]</sup>。

(2)ASMs 对泌尿系统的影响:卡马西平及奥卡西平发挥类似抗利尿激素样作用,导致水潴留,应避免应用于合并前列腺疾患或其他尿路梗阻的老年患者;加巴喷丁可能会导致老年患者出现大小便失禁,多发生于治疗初期 1~4 周,停药后或可恢复;托吡酯可能导致肾结石及代谢性酸中毒;拉莫三嗪可能引起会阴部灼烧感及尿痛;丙戊酸(900 mg/d)可能导致可逆性日间遗尿<sup>[34]</sup>。

(3)ASMs 对神经系统的影响:老年癫痫患者常合并抑郁焦虑或精神异常,在选择 ASMs 时需要考虑对神经系统的影响<sup>[3]</sup>。大多数 ASMs 会发生一些剂量相关的神经系统不良反应,如头痛、头晕、走路不稳和嗜睡等<sup>[35]</sup>。一篇 2021 年综述纳入

49 项研究,了解真实世界研究中 ASMs(布瓦西坦、左乙拉西坦、吡仑帕奈和托吡酯)治疗癫痫患者发生行为不良事件的发生率及其导致的治疗中断率,结果发现,吡仑帕奈和左乙拉西坦的易激惹、愤怒和攻击行为的发生率以及因易激惹和攻击行为停药的患者比例高于布瓦西坦和托吡酯<sup>[36]</sup>。

(4)ASMs 对骨骼健康的影响:老龄、绝经和部分 ASMs 的不良反应都是骨质疏松发生的原因<sup>[3]</sup>。研究显示,使用卡马西平、奥卡西平和加巴喷丁的患者具有较高的骨折发生风险<sup>[37]</sup>。鉴于部分 ASMs 对老年患者骨代谢的影响,建议每年至少检测一次血维生素 D、钙、磷酸盐和碱性磷酸酶,日常每天补充钙和维生素 D3<sup>[34]</sup>。

(5)ASMs 与低钠血症:低钠血症是老年患者常见的电解质异常,也是老年死亡的独立危险因素;卒中是导致老年癫痫的常见病因,与此同时,卒

中常常引起低钠血症;老年患者应该尽可能使用较少引发低钠血症的 ASMs<sup>[34]</sup>。一项队列研究纳入 1 782 例服用奥卡西平(n=358)或卡马西平(n=1 424)患者,50 例同时服用两种药物的癫痫患者,结果发现,26%卡马西平治疗患者与 46%奥卡西平治疗患者出现低钠血症<sup>[38]</sup>。

目前,国内外指南对 ASMs 的建议通常基于发作类型,但对老年癫痫不同发作类型的推荐尚不完整。此次专家共识建议,在充分考虑上述 ASMs 药代动力学、疗效、不良反应、相互作用、老年患者耐受性和共患病等因素的前提下,酌情选择老年癫痫的 ASMs:对于全面性发作,推荐使用左乙拉西坦、托吡酯、拉莫三嗪、丙戊酸和奥卡西平等<sup>[23]</sup>;对于局灶性发作,推荐使用拉莫三嗪、奥卡西平、托吡酯、左乙拉西坦和丙戊酸等<sup>[39]</sup>;肌阵挛发作慎用拉莫三嗪、奥卡西平、卡马西平,失神发作慎用奥卡西平、卡马西平<sup>[40]</sup>。ASMs 应尽可能缓慢加量,维持较低的有效治疗剂量,注意进行血药浓度监测。

## (二)手术治疗

手术治疗是老年患者的另外一种治疗选择,特别是对于药物难治性癫痫患者,或因为药物相互作用较难治疗的患者。目前对于 60 岁以上癫痫患者手术治疗的效果研究较少,结果也不一致。总体来说,对于适合手术治疗的老年癫痫患者,手术治疗通常是安全有效的<sup>[18,41]</sup>。传统的开放式切除术是成熟的手术方式,有强有力的证据支持。新型和微创技术,如激光消融术,在老年患者中更容易被接受<sup>[42]</sup>。在大于 50 岁的患者中,激光间质热疗的效果与前内侧颞叶切除术相当。激光海马切除术对于老年患者的术后恢复时间和住院时间更短,是未来有前景的手术方式<sup>[1]</sup>。迷走神经刺激术在老年癫痫患者中使用的数据有限<sup>[42]</sup>。

**推荐意见 6:**(1)对于老年性癫痫患者,首选药物治疗,根据发作类型选择 ASMs,其中局灶性癫痫更多见,首选拉莫三嗪,在用药过程中应尽可能缓慢加量、维持较低有效治疗剂量、加强必要的血药浓度监测(Ⅱ级证据,B级推荐)。(2)充分考虑老年患者的基础疾病和肝/肾功能状况,全面评估 ASMs 的药代动力学特点和药物之间的相互作用和药物不良反应的风险(Ⅴ级证据,D级推荐)。(3)对合并有严重心脑血管基础病的老年癫痫患者,慎重使用钠通道阻滞剂和丙戊酸,可考虑选择左乙拉西坦、托吡酯、第三代抗癫痫药物如拉考沙胺、吡伦帕奈等(Ⅱ级证据,B级推荐)。(4)对合并

有泌尿系统疾病的老年癫痫患者,慎重使用托吡酯、加巴喷丁等主要经肾脏代谢的抗癫痫药物(Ⅳ级证据,C级推荐)。(5)老年癫痫患者应尽可能不首选易引起低钠血症的药物,如卡马西平或奥卡西平(Ⅱ级证据,B级推荐)。(6)对于部分药物难治性癫痫患者手术治疗有一定获益(Ⅱ级证据,B级推荐)。

## 七、癫痫患者管理

老年癫痫患者的管理需要从多个维度考虑。首先,老年患者常合并高血压、糖尿病、冠心病和慢阻肺等慢性病。同时,卒中、脑肿瘤和脑血管病是导致老年癫痫的常见病因。多种疾病共患会导致老年患者的生理和心理问题突出,导致生活质量显著下降。用药的依从性、安全性、心理健康等方面的教育是老年患者管理的重要内容<sup>[43]</sup>。其次,部分患者是成年癫痫患者逐渐老龄,而随着身体机能退化,会出现脏器损害风险增加等问题,会涉及原本的治疗方案调整剂量或更换药物,需要做好这部分患者的治疗调整。此外,老年患者随着年龄增长,自我管理能力下降,需要家庭成员和社会更多的照护与协作。因此,需要将照护人员也纳入用药教育对象之中<sup>[23]</sup>。

**推荐意见 7:**老年癫痫患者常合并多种疾病,导致生理和心理问题突出。由于老年人生理机能下降,脏器损害风险增加,需要及时调整治疗方案,同时也需要社会和家庭的更多关爱和照护(Ⅲ级证据,B级推荐)。

## 八、预后

对于新发老年癫痫患者,使用合适的 ASMs 后对于癫痫控制有良好的预后,达到癫痫无发作的比例是 84%~92%,比新发年轻癫痫患者比例高。然而,新发老年癫痫患者的神经系统共患病和死亡率的风险较高,一项研究观察新诊断老年癫痫患者 4 年,发现 38%患有脑血管病,45%在诊断为癫痫的 1.9 年后死亡。另一项研究显示,新诊断老年癫痫患者 52%需要住院治疗,而老年非癫痫患者的住院治疗为 15%。对无法用 ASMs 控制的老年癫痫患者,手术治疗和迷走神经刺激术治疗对于癫痫控制和并发症的结局与年轻患者类似<sup>[18]</sup>。

**推荐意见 8:**老年癫痫患者应尽早合理积极提供 ASMs 治疗,对有手术指征的患者进行外科手术,从而改善老年性癫痫患者预后(Ⅱ级证据,B级推荐)。

执笔 肖波(中南大学湘雅医院神经内科)、龙莉莉(中南大学

湘雅医院神经内科)、冯莉(中南大学湘雅医院神经内科)

**专家委员会成员名单(按姓名字母顺序排列)** 陈晓红(中山大学附属第三医院神经内科)、陈阳美(重庆医科大学附属第二医院神经内科)、陈子怡(中山大学附属第一医院神经内科)、迟兆富(山东大学齐鲁医院神经内科)、邓学军(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、邓艳春(第四军医大学西京医院神经内科)、丁晶(复旦大学附属中山医院神经内科)、丁美萍(浙江大学医学院附属第二医院神经内科)、冯莉(中南大学湘雅医院神经内科)、韩雁冰(昆明医科大学第一附属医院神经内科)、洪楨(四川大学华西医院神经内科)、洪震(复旦大学附属华山医院神经内科)、黄华品(福建医科大学附属协和医院神经内科)、黄希顺(郑州大学第一附属医院神经内科)、江文(第四军医大学西京医院神经内科)、金丽日(北京协和医院神经内科)、李嫚(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、李其富(海南医学院第一附属医院神经内科)、连亚军(郑州大学第一附属医院神经内科)、廖卫平(广州医科大学附属第二医院神经内科)、林卫红(吉林大学第一医院神经内科)、林一聪(首都医科大学宣武医院神经内科)、刘洁(四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科)、刘献增(北京大学国际医院神经内科)、刘晓蓉(广州医科大学附属第二医院神经内科)、刘学伍(山东大学齐鲁医院神经内科)、刘暘(北京大学第一医院神经内科)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院神经内科)、龙莉莉(中南大学湘雅医院神经内科)、马磊(空军军医大学第一附属医院神经内科)、孟红梅(吉林大学第一医院神经内科)、牛争平(山西医科大学第一医院神经内科)、任连坤(首都医科大学宣武医院神经内科)、宋毅军(天津医科大学总医院神经内科)、孙红斌(四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科)、孙伟(首都医科大学宣武医院神经内科)、孙妍萍(青岛大学附属医院神经内科)、谭兰(青岛市市立医院神经内科)、王康(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、王群(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心)、王爽(浙江大学医学院附属第二医院神经内科)、王薇薇(北京大学第一医院神经内科)、汪昕(复旦大学附属中山医院神经内科)、王湘庆(中国人民解放军总医院神经内科)、王小姗(南京医科大学附属脑科医院神经内科)、王学峰(重庆医科大学附属第一医院神经内科)、王玉(安徽医科大学第四附属医院神经内科)、王中原(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科)、吴立文(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、吴欣桐(四川大学华西医院神经内科)、吴洵昶(复旦大学附属华山医院神经内科)、吴原(广西医科大学第一附属医院神经内科)、伍国锋(贵阳医科大学附属第一医院神经内科)、肖波(中南大学湘雅医院神经内科)、肖争(重庆医科大学第一附属医院神经内科)、许贤瑞(宁夏医科大学总医院神经内科)、于云莉(贵州医科大学附属第一医院神经内科)、余璐(广西医科大学第一附属医院神经内科)、虞培敏(复旦大学附属华山医院神经内科)、毓青(天津医科大学总医院神经内科)、张琳(第二军医大学附属长征医院神经内科)、张庆(宁夏医科大学总医院神经内科)、张颖冬(南京医科大学附属南京医院神经内科)、赵秀鹤(山东大学齐鲁医院神经内科)、赵永波(上海交通大学附属第一人民医院神经内科)、赵正卿(海军军医大学附属长征医院神经内科)、周东(四川大学华西医院神经内科)、周列民(中山大学附属第一医院神经内科)、朱国行(复旦大学附属华山医院神经内科)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、朱雨岚(哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Sen A, Jette N, Husain M, et al. Epilepsy in older people[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 735-748. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33064-8.
- [2] Lezaic N, Roussy J, Masson H, et al. Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 102: 106724. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106724.
- [3] 成人癫痫患者长程管理共识专家协作组. 关于成人癫痫患者长程管理的专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(7): 496-499. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.07.015.
- [4] Choi H, Pack A, Elkind MS, et al. Predictors of incident epilepsy in older adults: The Cardiovascular Health Study[J]. *Neurology*, 2017, 88(9): 870-877. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003662.
- [5] Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy[J]. *Neurology*, 2004, 62(5 Suppl 2): S24-S29. DOI: 10.1212/wnl.62.5\_suppl\_2.s24.
- [6] Collaborators GBDE. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 357-375. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X.
- [7] Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies[J]. *Neurology*, 2017, 88(3): 296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509.
- [8] 李尚霖, 吴逊, 王薇薇. 老年癫痫的临床特点[J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25(3): 352-357. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.032.
- [9] Blank LJ, Acton EK, Willis AW. Predictors of mortality in older adults with epilepsy: implications for learning health systems[J]. *Neurology*, 2021, 96(1): 93-101. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011079.
- [10] Huff JS, Murr N. Seizure [M]. *StatPearls*. Treasure Island(FL). 2020.
- [11] Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 671-675. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
- [12] Liu S, Yu W, Lu Y. The causes of new-onset epilepsy and seizures in the elderly[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 1425-1434. DOI: 10.2147/NDT.S107905.
- [13] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
- [14] Assis TR, Bacellar A, Costa G, et al. Etiological prevalence of epilepsy and epileptic seizures in hospitalized elderly in a Brazilian tertiary center-Salvador-Brazil[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73(2): 83-89. DOI: 10.1590/0004-282x20140217.
- [15] Chen LA, Cheng SJ, Jou SB. Epilepsy in the elderly[J]. *Internat J Gerontol*, 2012, 6(2): 63-67. DOI: 10.1016/j.ijge.2012.05.013.

- [16] 邵晨婧,李德生,王子玉,等.老年癫痫患者的临床特征分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(8):788-791.DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2018.08.002.
- [17] Shariff EM, AlKhamis FA. New onset epilepsy in the elderly: clinical, radiological and electroencephalographic features and treatment responses[J]. *Neurosciences*, 2017, 22(2): 102-106. DOI:10.17712/nsj.2017.2.20160527.
- [18] Vu LC, Piccenna L, Kwan P, et al. New-onset epilepsy in the elderly[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(10): 2208-2217. DOI:10.1111/bcp.13653.
- [19] Noebels J. A perfect storm: Converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(Suppl 1): 39-46. DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02909.x.
- [20] Subota A, Pham T, Jette N, et al. The association between dementia and epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(6): 962-972. DOI:10.1111/epi.13744.
- [21] Martin RC, Faught E, Richman J, et al. Psychiatric and neurologic risk factors for incident cases of new-onset epilepsy in older adults: Data from U. S. Medicare beneficiaries [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1120-1127. DOI:10.1111/epi.12649.
- [22] 侯玉莹,宋毅军.癫痫与睡眠障碍[J].国际生物医学工程杂志,2016,39(6):388-392. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4181.2016.06.014.
- [23] 中国抗癫痫协会.临床诊疗指南·癫痫病分册(2015修订版)[M].北京:人民卫生出版社,2015.
- [24] Roberti R, Palleria C, Nesci V, et al. Pharmacokinetic considerations about antiseizure medications in the elderly[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(10): 983-995. DOI:10.1080/17425255.2020.1806236.
- [25] Kramer G. Epilepsy in the elderly: some clinical and pharmacotherapeutic aspects [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(Suppl 3): 55-59. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3055.x.
- [26] Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C, et al. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction[J]. *Neurology*, 2006, 67(12 Suppl 4): S28-S33. DOI:10.1212/wnl.67.12\_suppl\_4.s28.
- [27] Hakami T. Neuropharmacology of antiseizure drugs [J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2021, 41(3): 336-351. DOI:10.1002/npr2.12196.
- [28] Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(5): 526-548. DOI:10.1097/FTD.0000000000000546.
- [29] Vidaurre J, Gedela S, Yarosz S. Antiepileptic drugs and liver disease[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 77: 23-36. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.013.
- [30] Faught E, Szaflarski JP, Richman J, et al. Risk of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and other drugs in older persons and factors associated with risk [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 715-723. DOI:10.1111/epi.14010.
- [31] Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs [J]. *Epileptic Disord*, 2014, 16(4): 409-431. DOI:10.1684/epd.2014.0714.
- [32] Ishizue N, Niwano S, Saito M, et al. Polytherapy with sodium channel-blocking antiepileptic drugs is associated with arrhythmogenic ST-T abnormality in patients with epilepsy [J]. *Seizure*, 2016, 40: 81-87. DOI:10.1016/j.seizure.2016.06.004.
- [33] Zaccara G, Lattanzi S. Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: Implication for treatment [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 97: 304-312. DOI:10.1016/j.yebeh.2019.05.038.
- [34] Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, et al. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review[J]. *Acta Neurol Belg*, 2019, 119(2): 163-173. DOI:10.1007/s13760-019-01132-4.
- [35] Kennedy GM, Lhatoo SD. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs [J]. *CNS Drugs*, 2008, 22(9): 739-760. DOI: 10.2165/00023210-200822090-00003.
- [36] Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107939. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107939.
- [37] Cheng HH, Huang WC, Jeng SY. Anti-epileptic drugs associated with fractures in the elderly: a preliminary population-based study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(5): 903-907. DOI: 10.1080/03007995.2018.1541447.
- [38] Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1227-1233. DOI:10.1111/epi.13777.
- [39] Seo JG, Cho YW, Kim KT, et al. Pharmacological treatment of epilepsy in elderly patients [J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16(4): 556-561. DOI:10.3988/jcn.2020.16.4.556.
- [40] National Clinical Guideline Centre (UK). The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care; pharmacological update of clinical guideline 20 [M]. London: Royal College of Physicians(UK).2012.
- [41] Dewar S, Eliashiv D, Walshaw PD, et al. Safety, efficacy, and life satisfaction following epilepsy surgery in patients aged 60 years and older [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(4): 945-951. DOI: 10.3171/2015.3.JNS142317.
- [42] Kotloski RJ, Dowding J, Hermann BP, et al. Epilepsy and aging[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 455-475. DOI:10.1016/B978-0-12-804766-8.00025-X.
- [43] Baranowski CJ. The quality of life of older adults with epilepsy: a systematic review [J]. *Seizure*, 2018, 60: 190-197. DOI:10.1016/j.seizure.2018.06.002.

(收稿日期:2021-08-27)

(本文编辑:孟丽)