

老年性癫痫的循证治疗

张文武 刘凌 李娟

【摘要】 目的 评价不同抗癫痫药物治疗方案对老年性癫痫的治疗效果及不良反应,以为老年性癫痫的循证治疗制定最佳方案。**方法** 以 elderly epilepsy(老年性癫痫)、drug therapy(药物治疗)、evidence-based medicine(循证医学)等英文词组作为检索词,分别检索 PubMed、Cochrane 图书馆、MEDLINE 等数据库,并辅助手工检索获得临床指南、系统评价、随机对照临床试验、临床对照试验、回顾性病例分析及病例观察研究等方面的相关文献,采用 Jadad 量表对文献质量进行评价。**结果** 经筛选共纳入与老年性癫痫治疗有关的临床指南 1 篇、系统评价 14 篇、随机对照临床试验 1 篇、临床对照试验 2 篇和回顾性病例分析 2 篇;根据 Jadad 量表质量评价标准,15 篇为高质量文献(评分 ≥ 4 分)、5 篇为低质量文献(评分 < 4 分)。经对各项临床试验的治疗原则、不同治疗方法获得的疗效及药物安全性评价显示:(1)抗癫痫药物是治疗老年性癫痫的主要方法。(2)第二代抗癫痫药物的疗效并未优于第一代,但具有不良反应小、无药物间相互作用、安全性与耐受性高等优势。(3)一线抗癫痫药物推荐选择拉莫三嗪、左乙拉西坦、加巴喷丁,其次为托吡酯和丙戊酸钠。由于受到老年性癫痫患者共患病多、长期多药治疗等因素的影响,应采取个体化治疗方案。(4)新发癫痫患者首选单药治疗,以低剂量给药、缓慢加量、延长给药间隔、改善依从性为治疗原则。**结论** 借助循证医学的评价方法可以为老年性癫痫患者提供最佳临床证据。

【关键词】 癫痫; 抗惊厥药; 药代动力学; 老年人; 循证医学

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.05.010

Evidence-based evaluation of therapeutic measures for epilepsy in the elderly

ZHANG Wen-wu, LIU Ling, LI Juan

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and adverse reactions of different drug treatment options for senile epilepsy, and to develop the best solution of the evidence-based therapy for senile epilepsy. **Methods** Taking elderly epilepsy, drug therapy, evidence-based medicine as search terms, retrieve in databases such as PubMed, Cochrane Library, and MEDLINE, assisted by manual searching, in order to collect relevant literature including clinical guidelines, systematic reviews, randomized controlled clinical trials, clinical controlled trials, retrospective case analysis and case observation and research. Jadad Scale was used to evaluate the quality of literature. **Results** Almost 20 related articles were selected including 1 clinical guideline, 14 systematic reviews, 1 randomized controlled clinical trial, 2 clinical controlled trials and 2 retrospective case analysis. According to Jadad Scale, 15 articles were evaluated as high-quality literature (Grades ≥ 4), and the other 5 were evaluated as low-quality literature (Grades < 4). Treatment principles of these clinical trials, efficacy of different therapies and drug safety evaluation suggest that: 1) Antiepileptic drugs (AEDs) therapy is the main treatment for elderly patients with epilepsy. 2) The second-generation AEDs are not better than the first-generation AEDs in efficacy, but have advantages such as fewer adverse reactions, little drug interactions, and higher safety and tolerability. 3) Lamotrigine, levetiracetam and gabapentin are recommended to be first-line drugs, followed by topiramate and valproate. Influenced by multiple diseases, long-term multi-drug therapies and other factors, personalized treatment planning shall be adopted for elderly patients with epilepsy. 4) For new cases of epilepsy, monotherapy is preferred with lower dose, slow increase, longer interval between dosage and the improvement of compliance. **Conclusion** Evidence-based medicine can provide the best clinical evidence assessment method for elderly patients with epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Anticonvulsants; Pharmacokinetics; Aged; Evidence-based medicine

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:刘凌(Email:zjllxx1968@yahoo.com.cn)

老年性癫痫(elderly epilepsy)系指 65 岁或之后发病的癫痫类型^[1],其发生率位居所有癫痫人群之最。随着人口老龄化,老年人癫痫发病率和患病率呈逐渐升高之趋势,成为继脑血管病、痴呆之后的第三大中枢神经系统疾病。据流行病学调查显示,40~59 岁人群首次癫痫发作率为(50~60)/10 万,而 65 岁以上人群则上升至 136/10 万^[2-5]。老年性癫痫患者具有复杂而特殊的躯体与心理结局,因此老年性癫痫患者选择抗癫痫药物(AEDs)必须慎重,需综合考虑药物耐受性、不良反应及药代动力学等因素对患者的影响,而且不能加重患者原有的躯体疾病。鉴于此,我们对当前老年性癫痫患者治疗方案的选择、抗癫痫药物的应用时机,以及药物适应证和禁忌证的掌握原则等与疗效相关的临床证据进行评价,以为临床循证治疗提供一些参考。

资料与方法

一、文献筛选

1. 纳入标准 (1)研究类型:选择国内外公开发表的有关老年性癫痫治疗的临床研究,仅参考英文文献。(2)研究设计:选择有关老年性癫痫治疗的临床指南、系统评价(SR)、随机对照临床试验、临床对照试验、回顾性病例分析、病例观察研究,并采用 Jadad 量表中的质量标准进行文献质量评价。(3)研究对象:经脑电图和神经影像学检查明确诊断的老年性癫痫患者,年龄、性别、种族、受教育程度不限。(4)干预措施:治疗措施主要为药物治疗。(5)随访结束时临床资料完整且随访时间>1 年的临床研究设计。(6)随访率:研究随访率>90%。(7)结局变量或疗效判断指标:主要结局变量为评价发病率,随访结束时病死率、病残率,以及再治疗率和能够独立生活的幸存者的生存率。

2. 排除标准 根据 Jadad 量表中的质量标准对所检索的文献进行质量评价,排除随访末期计数不明确,即生存与死亡、有效与无效、失访与退出的病例数未阐明,以及试验质量较差、数据报告不完全或重复性报告的文献。

二、文献检索

分别以 elderly epilepsy(老年性癫痫)、drug therapy(药物治疗)、evidence-based medicine(循证医学)等英文词组作为检索词,检索 PubMed(2005-2012)、Cochrane 图书馆、MEDLINE

(2005-2012)等数据库中有关老年性癫痫治疗的临床指南、系统评价、随机对照临床试验、临床对照试验、回顾性病例分析和病例观察研究,并对每篇文章进行质量评价,判断研究结论的真实性和可靠性。同时手工检索相关会议资料,以及英文原著和教科书。

三、文献质量评价

所纳入文献的方法学质量证据水平按照 Jadad 量表中质量标准进行评价,若一项试验经过补充资料而多次发表者,选择其中资料最全一项。Jadad 量表质量评价标准为:(1)随机分组序列的产生方法分别为,2 分,通过计算机产生的随机分组序列或数字表法产生的序列;1 分,试验提到随机分配,但未交待随机序列的产生方法;0 分,半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双数等。(2)随机化隐藏,2 分,由医疗中心或药房控制分配方案、采用编号一致的容器、现场计算机控制、采用密封不透光的信封或其他使临床医师或受试者无法预知分配序列的方法;1 分,仅表明采用随机数字表法或其他随机分配方案;0 分,交替分配、系列号、系列编码信封,以及未使用任何不能阻止分组可预测性的措施。(3)双盲法,2 分,描述了实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,例如采用完全一致的安慰剂;1 分,仅提及采用了双盲法;0 分,提及采用双盲但方法不恰当,例如比较片剂与注射剂而未提及采用双盲法。(4)退出与失访,1 分,对退出与失访的病例数和退出的理由进行了详细描述;0 分,未提到退出或失访。凡评分 ≥ 4 分的文献视为高质量文献,评分<4 分的文献为低质量文献。本研究主要纳入高质量文献。

结 果

一、文献质量评价

经过检索共获得 866 篇与老年性癫痫相关的英文文献。按照上述纳入与排除标准,通过阅读文题和摘要共选择 20 篇,其中临床指南 1 篇^[3]、系统评价 14 篇^[1-2,4-15]、随机对照临床试验 1 篇^[16]、临床对照试验 2 篇^[17-18]、回顾性病例分析 2 篇^[19-20]。入选文献所涉及的内容分别与老年性癫痫之发作特点(13 篇)、癫痫施治时机(3 篇)、抗癫痫药物选择原则(12 篇),以及治疗方案的选择(6 篇)有关。根据 Jadad 量表质量评价标准,20 篇中 15 篇被评为高质量文献(\geq

4 分)、5 篇评为低质量文献(<4 分)^[5,7,15,18-19]。

二、有关老年性癫痫治疗效果的分析

1. 老年性癫痫发病特点 本研究共 13 篇文献与老年性癫痫的发作特点有关,其中临床指南 1 篇、随机对照临床试验 1 篇、临床对照试验 2 篇、回顾性病例分析 2 篇和系统评价 7 篇。(1)病因与发作类型特点:共纳入 6 篇相关文献,临床指南 1 篇、回顾性病例分析 1 篇、系统评价 4 篇。老年期发病的癫痫患者大多数为症状性的,仅少数为隐源性或原发性病例,其常见病因是脑血管病(68%),有 2.30%~10.50%的脑卒中患者于发病后出现一次癫痫发作,其中早发型发作患者进展为癫痫的风险是 17%~35%、晚发型病例为 65%~90%^[3,6-8,19]。其他病因包括代谢毒性、中枢神经系统肿瘤、神经变性疾病、颅脑创伤、中枢神经系统感染等。老年性癫痫的发作类型大多表现为部分性发作伴或不伴继发性全面性强直-阵挛发作,少数患者表现为全面性强直-阵挛发作^[6,9]。由于老年人全身状况较差,不能耐受时间较长的有创性手术治疗,因此即使具备手术条件,例如病灶与脑电图癫痫放电一致的病例也不建议施行手术治疗。由于手术风险较大且预后的不确定性,使口服抗癫痫药物治疗成为绝大多数老年性癫痫患者的首选甚至是唯一的治疗方法。(2)服药后不良反应发生率高:共计纳入 11 篇相关文献,包括随机对照临床试验 1 篇、回顾性病例分析 1 篇、临床对照试验 2 篇和系统评价 7 篇。老年人随着生理功能的逐渐衰退,其药物代谢功能明显降低,消化系统吸收、灌注、运动、泌酸功能减退,肝微粒体酶活性降低,导致药物代谢减慢,由于体内白蛋白合成的减少使高蛋白结合率的抗癫痫药物如苯妥英钠(PHT)、卡马西平(CBZ)、丙戊酸钠(VPA)等血清游离水平增加,药效增强。而且,老年人肾脏功能减退,导致肾小球滤过率和肾小管排泄能力下降,使肾脏对抗癫痫药物的清除率降低;脂肪组织比例增加,导致分布容积改变。上述异常改变可引起包括受体敏感性、药物半衰期[如卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥(PB)、苯二氮草类]和药物稳态水平的改变,从而导致治疗后发生中毒(苯妥英钠、丙戊酸钠)、过度镇静、毒性反应等药物不良反应的风险增加^[2,4,7-11,16-18,20]。(3)共患病多、服药种类多、药物相互作用风险高:共纳入 3 篇相关文献,均为系统评价。老年性癫痫患者常伴有共患病,如精神行为异常(抑郁症),睡眠障碍(失眠),心血管疾病(心律失

常、房室传导阻滞),骨质疏松症,步态异常或肿瘤等,而且常需长期服用多种药物^[7]。其中合并心脑血管疾病的比例分别为高血压 65.88%、脑卒中 50.87%、心脏病 48.21%,另有 35%的患者可伴有轻度认知损害(MCI)^[4]。约 70%的阿尔茨海默病(AD)和痴呆患者有额外的精神症状,往往同时服用 7 种甚至多达 19 种药物,老年性癫痫患者的这种复杂多药治疗特点使得抗癫痫药物与其他药物相互作用的风险显著增加;即使是无合并症的老年性癫痫患者亦有可能服用一些处方或非处方药,影响抗癫痫药物的体内代谢^[4,7]。由于老年人认知功能减退、缺乏照顾等原因,易发生漏服、错服抗癫痫药物,故依从性较差。因此对于老年性癫痫患者尤应重视制定个体化治疗方案。

2. 抗癫痫药物的施治时机 共纳入 3 篇相关文献,均为系统评价。对于老年性癫痫患者一经明确诊断,应立即予以抗癫痫药物治疗。但是,对于首次出现癫痫发作的老年患者是否需要治疗,临床医师应综合患者全身情况、权衡利弊方能确定是否行抗癫痫药物治疗。(1)寻找病因:通过影像学(MRI 或 CT)、肝肾功能、电解质等相关检查,了解患者既往史及用药史,进而与血糖异常、尿毒症、药物滥用等所引起的癫痫发作相鉴别,因为有诱发原因的癫痫发作一般仅需针对病因进行治疗,无需抗癫痫药物治疗^[1,7]。(2)风险-效益评价:唯有存在复发危险因素,而且这些危险因素对患者的不良影响远远超过抗癫痫药物的不良反应时,方可考虑进行抗癫痫药物治疗。老年性癫痫复发的危险因素主要包括首次癫痫发作即为癫痫持续状态、颅内器质性病变(出血性卒中、中枢神经系统肿瘤等)、脑电图发现癫痫放电或有癫痫家族史等,老年人首次癫痫发作后,其复发风险显著高于年轻人,复发率可高达 75%^[4]。因此,准确评价抗癫痫药物的施治时机是老年性癫痫治疗的关键。

3. 抗癫痫药物的选择 共纳入 12 篇相关文献,其中回顾性病例分析 1 篇、系统评价 11 篇。老年性癫痫治疗的基本原则与年轻人相同,但是由于其发病特点,选择抗癫痫药物时更需谨慎。适用于老年性癫痫患者的理想的抗癫痫药物应具备代谢缓慢、低蛋白结合力、无需监测血药浓度、不良反应小、无药物间相互作用及给药方案简单等条件^[4,12]。(1)新型抗癫痫药物:共纳入 5 篇相关文献,分别为回顾性病例分析 1 篇、系统评价 4 篇。卡马西平之后的新

型抗癫痫药物亦称为第二代抗癫痫药物,虽然目前基于临床对照试验或大规模临床研究比较新旧抗癫痫药物疗效的证据极少,但是新型抗癫痫药物[拉莫三嗪(LTG)、左乙拉西坦(LEV)、托吡酯(TPM)和加巴喷丁(GBP)]无论是对新发癫痫还是慢性难治性癫痫均未显示出疗效优于第一代的卡马西平、丙戊酸钠、苯妥英钠和苯巴比妥^[2,6-7,12,19]。但新型抗癫痫药物的优势是不良反应较小、无需常规实验室监测、对组织器官更安全、无药物间相互作用^[12]。(2)药物耐受性:共纳入7篇相关文献,其中回顾性病例分析1篇、系统评价6篇。老年性癫痫患者对抗癫痫药物治疗的耐受性是药物选择的基础^[9]。一项随机对照临床试验结果显示,对于新诊断的老年性癫痫患者,拉莫三嗪与卡马西平的疗效相似,但是前者耐受性优于后者^[4]。另一项随机对照临床试验结果证实,卡马西平、拉莫三嗪和加巴喷丁治疗老年性癫痫的疗效无明显差异,但是卡马西平不良反应更显著、患者停药率更高^[4]。上述两项研究所用抗癫痫药物均为即释型卡马西平。但是一项新近研究采用缓释型卡马西平,与拉莫三嗪相比,二者治疗效果差异无统计学意义,其中经卡马西平治疗的癫痫发作率更低,而拉莫三嗪的耐受性更佳^[4]。在一组观察老年性癫痫患者的随机双盲对照临床试验中,约有52%接受拉莫三嗪治疗的患者持续20周无癫痫发作,14%因药物不良反应停药,药物保留率为73%;有57%服用卡马西平的患者20周无癫痫发作,25%由于药物不良反应而停药,药物保留率为67%^[7]。国际抗癫痫联盟(ILAE)最近发布的抗癫痫药物治疗指南推荐将拉莫三嗪和加巴喷丁作为老年性癫痫患者的首选治疗药物^[4]。(3)药物不良反应:共纳入8篇相关文献,包括回顾性病例分析1篇、系统评价7篇。药物不良反应是限制老年性癫痫患者依从性的主要影响因素之一。不同的抗癫痫药物所引起的不良反应不同,本研究纳入文献所报告的抗癫痫药物不良反应主要包括以下方面。①心脏,卡马西平可影响心脏传导组织,引起房室传导阻滞^[7]。②骨密度,卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸钠和扑米酮(PMT)均增加骨质疏松症发生的风险,主要好发于老年妇女和10%~40%服用酶诱导抗癫痫药物的患者^[7]。目前尚无证据显示加巴喷丁、普瑞巴林(PGB)、左乙拉西坦也存在增加骨质疏松症发生的风险。③低钠血症,奥卡西平(OXC)和卡马西平均易导致低钠血症,

尤其服用奥卡西平的患者更容易发生严重低钠血症^[4,7],因此须严格掌握适应证和禁忌证,即使符合适应证的患者服药期间亦应密切随访观察。④其他不良反应,诸如在服用苯巴比妥、苯妥英钠和卡马西平的老年性癫痫患者中,也有42.87%~55.56%的患者可出现步态异常^[7];丙戊酸钠可以导致痴呆和帕金森综合征^[7,13];加巴喷丁、普瑞巴林、左乙拉西坦、拉莫三嗪、托吡酯等抗癫痫药物虽与其他药物无任何相互作用,但是服药后易产生肾功能不良影响^[7];左乙拉西坦可导致情绪障碍^[13];托吡酯会导致认知损害、劳累、眩晕和感觉异常^[7];拉莫三嗪可能存在的不良反应为震颤或失眠^[7,12,14-15]。由于老年性癫痫患者对抗癫痫药物不良反应的易感性较高,故应首先考虑不良反应较小的药物。(4)药物间的相互作用:共纳入相关文献3篇,均为系统评价。对于抗癫痫药物而言,药物间无相互作用十分重要。由于老年性癫痫患者共患病多,通常多种药物治疗,而且大多数患者一种药物治疗时间长,甚至需换用多种抗癫痫药物,因此制定药物治疗方案时必须考虑药物间的相互作用。目前临床所应用的传统抗癫痫药物多数可诱导细胞色素P450酶系统产生氧化代谢,例如卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥,或抑制参与葡萄糖醛酸代谢的酶如丙戊酸钠^[12];而新型抗癫痫药物极少导致酶诱导反应(如奥卡西平),或被细胞色素P450酶系统氧化代谢(如加巴喷丁、左乙拉西坦、拉克酰胺等),故较少发生基于酶诱导的药物相互作用^[12],与传统抗癫痫药物相比具有十分明显的优势,特别是对接受多药治疗的老年性癫痫患者,更倾向于选择药物间相互作用较小的新型抗癫痫药物。治疗老年性癫痫的一线药物推荐拉莫三嗪、左乙拉西坦、加巴喷丁,其次是托吡酯、丙戊酸钠,而卡马西平和奥卡西平由于相关不良反应(低钠血症、心血管疾病、药物相互作用)不作为特别推荐药物。目前,拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯的临床应用率越来越高,然而由于获得方式、药品价格等原因,卡马西平仍是治疗部分性发作的常用药物;尤其是丙戊酸钠已用于治疗老年性癫痫超过35年,有着广泛的疗效谱,对于部分性和全面性癫痫发作均有较好的治疗效果,而且价格便宜、易于获取,对于经济困难的全面性发作的老年性癫痫患者,仍为临床常规用药^[1,7,12,15,19]。

4. 治疗方案的选择 共纳入6篇相关文献,临床指南1篇、系统评价5篇。与青年癫痫患者相比,

老年性癫痫患者对抗癫痫药物治疗的反应更积极,其 5 年缓解率更高、治疗结局更佳^[2,7]。单药治疗相对多药治疗,具有给药方案简单、无药物间相互作用、不良反应少等优点,因此新诊断的老年性癫痫患者,应首选单药治疗。老年性癫痫患者对托吡酯具有良好的耐受性,因此托吡酯单药治疗时,药物剂量应控制在 100 mg 以下,与 50 和 200 mg 的疗效并无明显差异^[8]。一项应用奥卡西平单药治疗的前瞻性研究显示,约 37.56% 的老年性癫痫患者接受低或中等剂量的奥卡西平治疗(约 900 mg/d)后可达至少一年无发作的效果^[7]。目前,老年性癫痫患者大多服用酶诱导的抗癫痫药物,一般低剂量、单药治疗即能控制的发作往往被给予过高的剂量^[7],造成药物不良反应发生率升高。由于老年人记忆力减退,长期多药治疗且服药方案复杂,导致老年患者的治疗依从性和坚持性往往低于年轻人^[18]。因此,对于老年性癫痫患者应遵循个体化治疗方案。老年性癫痫患者治疗原则与其他癫痫患者基本相同,首选单药治疗并从低剂量开始,逐渐加量直至发作缓解或出现药物不良反应,但初始剂量应更低、加量过程更缓慢,再以较低剂量维持治疗^[1,3,6,8]。对于经足量、足疗程治疗仍不能有效控制发作的患者,或治疗过程中出现无法耐受的药物不良反应,应即刻加用第二种药物治疗(一线或二线药物),待第二种药物达到足量或最大耐受剂量时,逐渐停用第一种药物或联合应用两种药物治疗^[8,19]。若第二种药物仍然无效,则应于开始另一种药物治疗前逐渐减小第一或第二种药物的剂量,具体剂量取决于药物相对疗效、不良反应和患者耐受程度^[8,19]。选择第二或第三种药物的多药联合治疗时,受多种因素的影响,但原则上应选择治疗更为有效、不良反应小、无药物间相互作用、不同作用机制及无需实验室监测的抗癫痫药物。

结 论

老年性癫痫的发生率极高,居各年龄段人群之最,其患病率和发病率随着年龄的增加而逐渐升高,至 75 岁时达峰值水平。发作形式以症状性部分性发作为主,药物治疗是治疗的主要方法甚至是唯一方法,经治疗后约有 65% 的新发病例可达无发作,不过仍有 35% 的患者可进展至难治性癫痫^[10]。抗癫痫药物治疗的目的和基本原则与年轻人一致,

但应注意以下事项:(1)充分考虑老年人的退行性变对药效学和药代动力学的影响(消化系统和肝功能衰退、白蛋白合成率降低),选择适宜的药物和应用合理的剂量,服药期间进行必要的血药浓度监测。(2)根据老年人的发病特点,应首选单药治疗且初始剂量低于一般患者,缓慢加量、延长加药间隔,使药物不良反应和药物间相互作用风险降至最低程度。(3)重视非抗癫痫药物与抗癫痫药物、多种抗癫痫药物联合应用的相互作用,预防严重药物不良反应或加重原有躯体疾病。(4)积极对患者及其家属、护理人员进行癫痫相关知识的宣传教育,并采取有效措施以提高患者对治疗的依从性。(5)首选新型抗癫痫药物,尤以代谢缓慢、无需监测血药浓度、药物不良反应小、不存在药物间相互作用的抗癫痫药物为最佳,其中一线药物推荐拉莫三嗪、左乙拉西坦、加巴喷丁,其次为托吡酯、丙戊酸钠,慎用卡马西平和奥卡西平。

参 考 文 献

- [1] Stefan H. Epilepsy in the elderly: diagnostic and therapeutic problems. *MMW Fortschr Med*, 2006, 2:88-90.
- [2] Beghi M, Savica R, Beghi E, et al. Utilization and costs of antiepileptic drugs in the elderly: still an unsolved issue. *Drugs Aging*, 2009, 26:157-168.
- [3] Ossemann M, Bruls E, de Borchgrave V, et al. Guidelines for the management of epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Belg*, 2006, 106:111-116.
- [4] Kimiskidis VK. The pharmacological treatment of epilepsy in the elderly//Panagiotopoulos CP, Benbadis SR, Beran RG, et al. Atlas of epilepsies. London: Springer, 2010: 1553-1557.
- [5] Le Piane E. Clinical and epidemiological aspects of epilepsy in the elderly. *BMC Geriatrics*, 2010, 10 Suppl 1:L38.
- [6] Sanya EO. Peculiarity of epilepsy in elderly people: a review. *West Afr J Med*, 2010, 29:365-372.
- [7] Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand*, 2011, 124:223-237.
- [8] Werhahn KJ. Epilepsy in the elderly. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106:135-142.
- [9] Garnett WR. Optimizing antiepileptic drug therapy in the elderly. *Ann Pharmacother*, 2005, 39:1852-1860.
- [10] Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in the elderly. *Epilepsy Res*, 2006, 68 Suppl 1:S49-63.
- [11] Blum AS. Epilepsy concerns in older patients. *Med Health RI*, 2012, 95:79-80.
- [12] Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: are newer drugs more effective than older ones//Panagiotopoulos CP, Benbadis SR, Beran RG, et al. Atlas of epilepsies. London: Springer, 2010: 1577-1582.
- [13] Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging*, 2003, 20:141-152.
- [14] Janssen S, Schere D. Treatment and management of epilepsy in the elderly demented patient. *Am J Alzheimers Dis Other*

- Demen, 2010, 25:18-26.
- [15] Siniscalchi A. Treatment of epilepsy in the elderly people. BMC Geriatrics, 2010, 10 Suppl 1:L47.
- [16] Fattore C, Messina S, Battino D, et al. The influence of old age and enzyme inducing comedication on the pharmacokinetics of valproic acid at steady-state: a case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. Epilepsy Res, 2006, 70(2/3):153-160.
- [17] Messina S, Battino D, Croci D, et al. Phenobarbital pharmacokinetics in old age: a case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. Epilepsia, 2005, 46:372-377.
- [18] Contin M, Mohamed S, Albani F, et al. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy. Epilepsy Res, 2012, 98(2/3):130-134.
- [19] Miskov S, Roje Bedekovic M, Mikula I, et al. Etiology and treatment of epilepsy in the elderly. Acta Med Croatica, 2005, 59:63-67.
- [20] Battino D, Croci D, Rossini A, et al. Serum carbamazepine concentrations in elderly patients: a case - matched pharmacokinetic evaluation based on therapeutic drug monitoring data. Epilepsia, 2003, 44:923-929.

(收稿日期:2012-09-17)

全国第十一次医学遗传学学术会议通知

全国第十一次医学遗传学学术会议(中华医学会 2012 年医学遗传学年会)拟定于 2012 年 10 月 25-28 日在福建省武夷山市召开。本次研讨会经中华医学会批准,列入 2012 年学术活动计划(医学会继教备字[2012]第 003 号)。会议由中华医学会医学遗传学分会、中国遗传学会人类和医学遗传学委员会主办,福建省医学会、福建省遗传学会协办,南京军区福州总医院承办。会议主题:“新一代测序技术与医学遗传学进步”,将围绕一年来国内外医学遗传学各领域的新进展进行广泛学术交流。主要采用大会报告、分组报告和壁报交流等三种形式。会议将邀请国内外知名专家进行学术报告。此外,大会还将组织医学遗传学技术专场报告会。欢迎从事医学遗传学科研、教学工作和临床遗传学服务的广大医师踊跃参会。

1. 报到时间及地点 2012 年 10 月 25 日。福建省武夷山市苏闽大酒店[电话:(0599)5230888]。

2. 会务费 代表每位 1200 元,学生代表每位 900 元,含注册费和资料费等。交通及住宿费自理。

3. 征文要求 (1)征文内容包括单基因遗传病、复杂疾病遗传学、细胞遗传学、分子遗传学、生化遗传学、临床遗传学、肿瘤遗传学、药物遗传学、分子诊断与遗传咨询、群体遗传学、法医遗传学、医学伦理学、基因治疗等领域的研究进展。敬请全国医学遗传学同行和广大临床医师积极投稿。(2)请提交未在全国性刊物发表或全国性学术会议交流的论文摘要(500~1000 字),摘要格式请参考《中华医学遗传学杂志》,标题黑体 4 号字、正文宋体 5 号字,按照作者姓名、作者单位、文摘内容依次输入。(3)请将摘要电子版文件发送至会议专用邮箱:fzzysyk2012@163.com。

4. 联系方式 福建省福州市西二环北路 156 号南京军区福州总医院临床遗传与实验医学科。邮政编码:350025。联系人:王志红。联系电话:13600813114 或(0591)22859103。Email 地址:zhihongwang2012@163.com。

第三届全国神经内科疑难病暨新进展学习班通知

由中日友好医院主办的“第三届全国神经内科疑难病暨新进展学习班”拟定于 2012 年 11 月 9-11 日在北京市召开。讲课内容与临床应用紧密联系,通过对疑难病症的系统讲解,提高临床诊断与治疗水平,并加强实际应用能力,达到总结经验、取长补短之目的。参加者将授予国家级继续医学教育 I 类学分 10 分。

学习班内容:缺血性卒中分型;头颈部大动脉狭窄诊断标准及血管内治疗;脑血管病、中枢神经系统肿瘤和脑(膜)炎的影像学判读;痴呆诊断和影像学判读;周围神经病的诊断思路及肌电图报告;动脉夹层及纤维肌发育不良的影像学诊断;眩晕与眼震电图的应用;多系统萎缩的临床与新进展;脑静脉窦血栓形成的诊断与治疗进展;昏迷与垂体病变的鉴别诊断;帕金森病的诊断及治疗与帕金森叠加综合征;播散性脑脊髓炎与线粒体脑病的临床与影像;动-静脉联合溶栓及静脉溶栓治疗的要点;多发性硬化与水通道蛋白 4 相关性疾病;震颤及不自主运动的鉴别诊断;青年脑卒中的影像学诊断;脑出血的影像学鉴别诊断;经颅多普勒超声与颈动脉超声的临床应用及病例解析。

联系方式:北京市朝阳区樱花东路 2 号中日友好医院神经内科。邮政编码:100029。联系人:杜柯。联系电话:13811940732。传真:(010)64918485。Email 地址:neurologymeeting@163.com。详情请登录 <http://bonsurgeons.com/forms/2012neurology.html>。