

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS MAĢISTRA STUDIJU PROGRAMMA

**EPILEPSIJAS ĀRSTĒŠANA, MEDIKAMENTU APRITE
UN TO IETEKME UZ KONCENTRĒŠANĀS SPĒJĀM
BĒRNU KLĪNISKAJĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCĀ**

MAĢISTRA DARBS

Autore: **Baiba Valkovska**
Studenta apliecības Nr.: bv12006
Darba vadītāja:
Dr. med. Jolanta Pupure

RĪGA 2017

ANOTĀCIJA

Ievads: Latvijā netiek veidots reģistrs, kurā atspoguļotos epilepsijas ārstēšanas specifika 0 – 18 gadu vecuma grupā.

Mērķis: noskaidrot epilepsijas ārstēšanas specifiku, pielietotās diagnostikas metodes, hospitalizēto, pirmreizēji diagnosticēto, medikamentozo terapiju uzsākušo pacientu skaitu; veikt zāļu apriti 2014. - 2016.gadam Bērnu Klīniskās Universitātes slimnīcas (BKUS) pacientiem vecuma grupā no 0 līdz 18 gadiem.

Metode: BKUS arhīvā pieejamo bērnu slimības karšu analīze, intervija ar BKUS neirologu un pilotpētījums, izvēloties “Vizuālā mājiņa meklēšanas”, “Perceptuālās saskaņošanas”, “Šternberga skenēšanas” testus.

Rezultāti: 2014. – 2016. gadam BKUS saistībā ar epileptisku lēkmi hospitalizēti 279 pacienti; 85 bijuši pirmreizēji; medikamentozo terapiju uzsākuši 20, vecumā no 0 līdz 18 gadiem. 71% gadījumu kā diagnostikas metode bija elektroencefalogramma (EEG). Ketogēnās diētas terapiju lieto 0 - 2 gadu vecuma grupā. Valproāts - plašāk lietotās zāles 2014. - 2016. gadam pretepilepsijas terapijā pacientiem no 0 līdz 18 gadiem. Pilotpētījuma rezultāti - pacientiem pieaug reakcijas laiks, veicot izvēlētos testus.

Atslēgas vārdi: BKUS, epilepsija, valproāts, vigabatrīns, koncentrēšanās spējas.

ANNOTATION

Introduction: There is no register in Latvia that shows the specifics of epilepsy treatment, age group 0-18 years.

Objective: To find out the specifics of the treatment of epilepsy, the applied diagnostic methods in hospitalized and newly diagnosed patients, drug therapy and movement from 2014 to 2016 in Children's Clinical University Hospital (BKUS) patients, age group 0 -18 years.

Method: The analysis of patient cards from BKUS archives, interview with neurologist of BKUS; to carry out memory tests: *Visual search*, *Perceptual matching* and *Sternberg scanning* in epilepsy patients.

Results: 2014 - 2016 there were hospitalized 279 patients, predictable or urgent, with epileptic seizures; 85 were for the first time; drug therapy started 20 patients (0-18 years). The diagnostic method (71%) was electroencephalography (EEG). Ketogenic diet as a treatment method was suitable for 0 - 2 year old patients. Valproate was the most widely used in epilepsy patients aged 0-18. A pilotresearch study showed increasing response time in selected tests.

Keywords: BKUS, epilepsy, valproate, vigabatrin, concentration.

SATURS

Ievads.....	6
SAĪSINĀJUMU SARAKSTS	8
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	10
1.1. Lēkmju veidi	11
1.2. Epilepsijas iedalījums	13
1.2.1. Idiopātiska ģeneralizēta epilepsija.....	14
1.2.2. Simptomātiska epilepsija.....	17
1.2.3. Kriptogēna epilepsija.....	17
1.2.4. Provocēta epilepsija.....	17
1.3. Diagnostika	17
1.4. Nemedikamentozā terapija.....	19
1.4.1. Ketogēnā diēta	20
1.4.2. Klejotājnerva stimulācija.....	20
1.4.3. Neuroķirurģija	21
1.4.4. Jaunākās nemedikamentozās terapijas.....	21
1.5. Medikamentozā terapija.....	21
1.5.1. GABA aktivitāti ietekmējošās vielas	22
1.5.2. Glutamāta receptorus bloķējošās vielas	23
1.5.3. Na ⁺ jonu ieplūšanas šūnā samazināšanu ierosinošās vielas	24
1.5.4. Ca ²⁺ ieplūšanas šūnā inhibējošās vielas	25
1.5.5. Vielas ar multifaktoriālu darbības mehānismu.....	26
1.5.6. Vielas ar specifiskiem darbības mehānismiem	27
1.5.7. Kanabinoīdu terapija	28
1.6. Vadlīnijas epilepsijas ārstēšanā	28
1.7. Bērnu un jauniešu epilepsijas terapijā lietoto medikamentu blakusparādības.....	30
2. MATERIĀLI UN METODES	34
3. REZULTĀTI.....	37
3.1. Plānveida un neatliekamu hospitalizāciju skaits.....	37
3.2. Neatliekamo hospitalizāciju skaita sadalījums vecuma grupās	38
3.3. Pielietotās diagnostikas metodes gan plānveida pacientu izmeklēšanas, gan neatliekamas pacientu hospitalizācijas laikā.....	38
3.4. Pacientu skaits, kam pēc pirmreizējas plānveida vai neatliekamas hospitalizācijas uzsākta/ neuzsākta medikamentozā terapija	39

3.5. Zāles, ar kurām uzsākta medikamentozā terapija 2014. – 2016. gadā.....	40
3.6. Zāļu aprīte 0 - 2 gadu vecuma grupā	41
3.7. Zāļu aprīte 3 - 6 gadu vecuma grupā	42
3.8. Zāļu aprīte 7 - 12 gadu vecuma grupā	43
3.9. Zāļu aprīte 13 - 18 gadu vecuma grupā	44
3.10. Terapijas maiņas iemesli 2014. - 2016. gadam.....	44
3.11. Pilotpētījuma rezultāti.....	45
3.12. Intervija ar speciālistu bērnu epilepsijas diagnostikā un ārstēšanā.....	47
4. DISKUSIJA.....	48
5. SECINĀJUMI	51
6. PATEICĪBAS	52
7. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS	53
8. PIELIKUMI.....	65
1.pielikums.....	65
2. pielikums.....	68
3. pielikums.....	69
4. pielikums.....	70
5.pielikums.....	71

Ievads

Epilepsija ir kompleksa hroniska neirāla smadzeņu slimība, kas rodas pārmērīgas smadzeņu neironu izlādes gadījumā, kura rezultējas ar spontāni atkārtotošiem ķermeņa krampjiem, kas ietver visu ķermeni vai daļu no tā, ko var pavadīt samaņas zudums un kontroles zudums pār zarnu un urīnpūšļa darbību. Jaunākie dati liecina, ka ar slimību šobrīd slimo ap 50 miljoniem cilvēku no kopējās populācijas.

Latvijā netiek veidots reģistrs, kurā atspoguļotos pacientu skaits vecuma grupās, pielietotās diagnostikas metodes, nozīmēto medikamentu aprīte, kā arī to iespējamās blakusparādības, kas tēmu padara aktuālu un nozīmīgu.

Mūsdienās slimības kontrolēšanai pieejams plašs medikamentu klāsts ar mērķi sniegt optimālāko terapiju ar mazāko blakusparādību risku, tomēr antiepileptisko medikamentu lietošana var negatīvi ietekmēt kognitīvo funkciju, nomācot neironu uzbudināmību vai uzlabojot inhibējošo neurotransmisiju. Antiepileptiskajām zālēm kognīcija galvenokārt primāri tiek ietekmēta izmainot personas modrību, psihomotoro ātrumu, bet sekundāri arī citas kognitīvās funkcijas, piemēram, lasītprasmi bērniem. Bieži vien bērniem, kuri slimo ar epilepsiju, raksturīgs zems pašnovērtējums, uzvedības problēmas, apgrūtināta jaunu zināšanu apguve skolā, kas ietekmē intelektuālo kapacitāti, uzmanību un atmiņu. Sociālā integritāte atkarīga no pašu bērnu vai jauniešu reakcijas uz sabiedrību, taču lēkmju parādīšanas biežums un to nepareiza kontrolēšana var novest, piemēram, pie norobežošanās no sabiedrības.

Darba mērķis:

- noskaidrot epilepsijas ārstēšanas specifiku un pielietotās diagnostikas metodes, hospitalizēto, pirmreizēji diagnosticēto, medikamentozo terapiju uzsākušo pacientu skaitu, un veikt zāļu apriti 2014. - 2016. gadam Bērnu Klīniskās Universitātes slimnīcas (BKUS) pacientiem vecuma grupā no 0 līdz 18 gadiem.

Darba uzdevumi:

1. no BKUS arhīvā pieejamo pacientu slimības kartēm noskaidrot epilepsijas pacientu hospitalizāciju skaitu, pirmreizēji diagnosticēto un medikamentozo terapiju uzsākušo pacientu skaitu;
2. no BKUS arhīvā pieejamo pacientu slimības kartēm noskaidrot epilepsijas pacientu diagnostikas metodes un terapijas specifiku, intervējot BKUS neirologu Jurģi Strautmani, speciālistu bērnu epilepsijas diagnostikā un ārstēšanā;

3. no BKUS arhīvā pieejamo pacientu slimības kartēm veikt epilepsijas ārstēšanā lietoto zāļu apriti laika periodā no 2014. līdz 2016.gadam un iemeslus terapijas maiņai;
4. veikt pilotpētījumu BKUS epilepsijas pacientiem, izvēloties optimālākos zinātniski pamatotos testus koncentrēšanās spēju noteikšanai.

SAĪSINĀJUMU SARAKSTS

BKUS – Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
EEG – elektroencefalogramma
SEEG – stereoencefalogrāfija
ECG – elektrokardiogramma
MG – magnētiskā rezonanse
TRAK1 – olbaltumvielu kodējošs un replicējošs gēns (*Trafficking Kinesin Protein 1*)
CACNA2D2 – kalcija jonu kanāla subvienība alfa-2delta- 2 (*Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Alpha2delta 2*)
GABRA1 – gamma-aminosviestskābes receptora alfa-1 subvienības proteīnu kodējošs gēns
EFHC1 – kalciju saistošu proteīnu kodējošs gēns (*EF-Hand Domain Containing 1*)
CLCN2 – voltāžas atkarīgo hlorīdjonu kodējošs gēns (*Chloride Voltage-Gated Channel 2*)
SCN1A – nātrija jonu kanāls alfa -1 subvienību kodējošs gēns (*Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1*)
STX1B – nātrija jonu kanāls beta -1 subvienību kodējošs gēns (*Syntaxin 1B*)
SV2A – sinaptiska vezīkulu glikoproteīna-2-A-subvienība (*Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A*)
GRR55 – G- proteīna orfāna receptors
GABA – Gamma-aminosviestskābe
GABA-A – Gamma-aminosviestskābes A receptors
GABA-T – Gamma-aminosviestskābes transamināze
CYP – citohroms
GAD – glutamāta dekarboksilāze
NMDA – N-metil-D-aspartāt-receptors
NBS – neironālā un uzvedības sistēma (*NeuroBehavioral System*)
NICE - Nacionālais veselības aprūpes institūts (*National Institute for Health and Care Excellence*)
VPA - valproāts
OXC - okskarbazepīns
VGB - vigabatrīns
GBP - gabapentīns
PHB - fenobarbitāls

TMP - topiramāts
LEV - levetiracetams
CBZ - karbamazepīns
LMT - lamotrigīns
PGB - pregabalīns
ETX - etosuksimīds
CLZ - klonazepāms
ZNS - zonisamīds
TGB - tiagabīns
KD - ketogēnā diēta
RL – reakcijas laiks

1. LITERATŪRAS APSKATS

Pēc 2016.gada februārī publicētiem Pasaules Veselības Organizācijas datiem, pasaulē šobrīd ir ap 50 miljoniem cilvēku, kas slimo ar epilepsiju. Intensīvi lēkmju uzliesmojumi un sistēmiska ārstēšana nepieciešama 4 - 10 no katriem 1000 slimnieku. Šis īpatsvars ir lielāks valstīs ar zemāku ienākumu līmeni (Ademola *et al.*, 2013). Dati par situāciju globālā līmenī rāda, ka aptuveni 2,4 miljoniem cilvēku katru gadu tiek diagnosticēta epilepsija. Valstīs ar augstāku ienākumu līmeni ik gadu diagnosticē 30 līdz 50 jaunu gadījumu no 100 000 cilvēku vispārējās populācijas. Gandrīz 80% epilepsijas slimnieku dzīvo valstīs ar zemu un vidēju ienākumu līmeni (WHO, 2016). Epilepsijas incidence Eiropā svārstās no 29 - 47 uz katriem 1000000, piemēram, Igaunijā jauniešu skaits vecumā līdz 20 gadiem, kuri slimo ar epilepsiju, ir 35 no 100000. Aptuveni 1% bērnu ASV vecumā līdz 14 gadiem piedzīvo vienu epileptisku lēkmi, 3-5% piedzīvo lēkmi pirmajos piecos dzīves gados. Attīstītajās valstīs incidence bērnu vidū ir augstāka pirmajos piecos dzīves mēnešos, it īpaši pēcdzemdību periodā, samazinās pēc pirmā dzīves gada, ir stabila līdz 10 gadu vecumam, viszemākā ir pusaudžu pēc 15 gadu vecuma un pieaugušo vidū (Oka *et al.*, 2006). Lēkmju incidence un prevalence eksponenciāli pieaug vecumā pēc 60 gadiem (Cross, 2011).

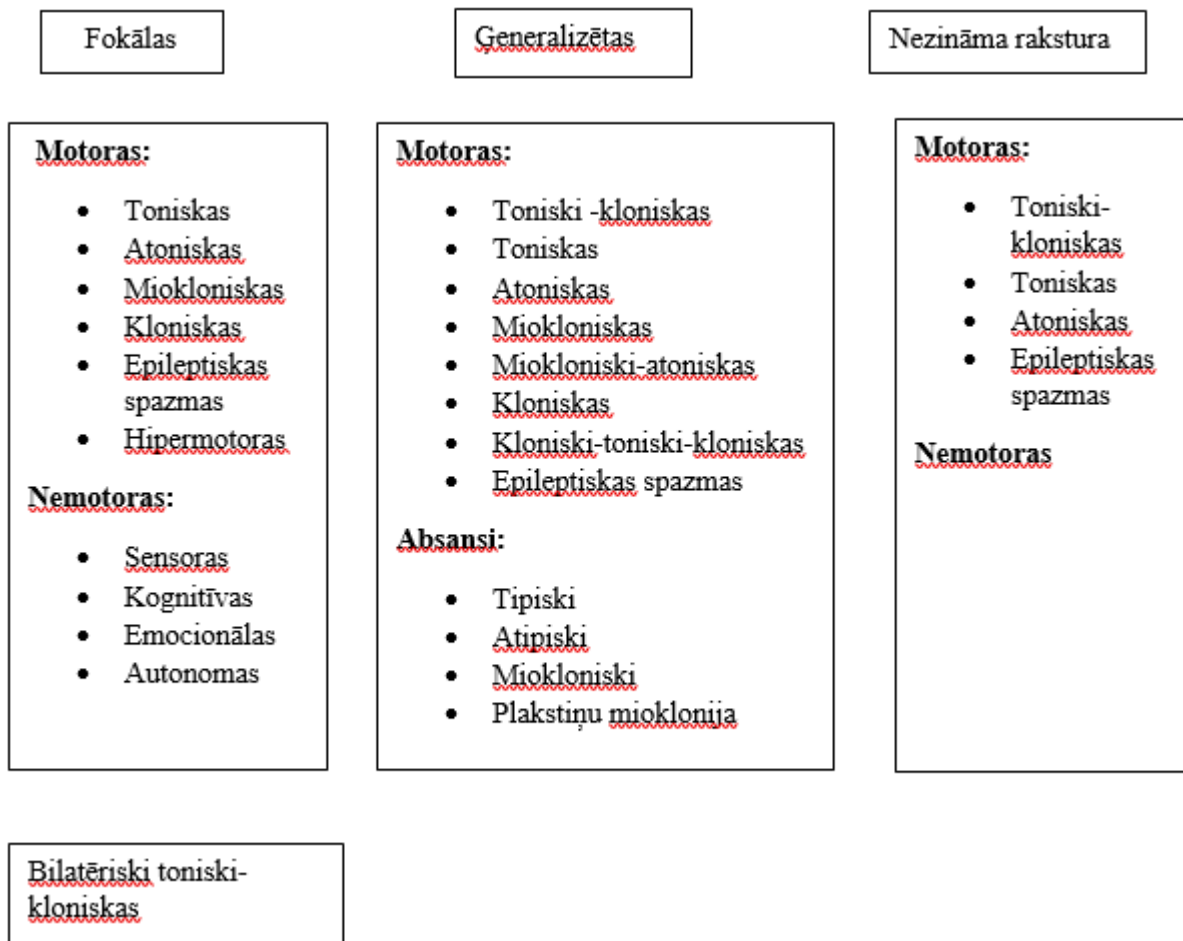
Epilepsija ir kompleksa slimība, kuras precīza definēšana ir sarežģīts un diskutabls process. To var aprakstīt kā hronisku neirālu smadzeņu slimību, kas rodas pārmērīgas smadzeņu neironu izlādes gadījumā, kura rezultējas ar spontāni atkārtojošiem ķermeņa krampjiem, kas ietver visu ķermeni vai daļu no tā. To var pavadīt samaņas zudums un kontroles zudums pār zarnu un urīnpūšļa darbību (WHO, 2016; AES, 2016; EMA, 2016). Pēc iespējas precīzāku un visaptverošu definīciju cenšas sniegt Starptautiskā savienība pret epilepsiju (*The International League Against Epilepsy; ILAE*), kas 2014. gada pētījumā apgalvo, ka šī slimība ietver:

1. vismaz divas neprovocētas lēkmes ar 24 h intervālu;
2. vienu neprovocētu lēkmi un iespējamību uz nākotnē tās atkārtošanos pēc divām neprovocētām lēkmēm turpmāko desmit gadu laikā;
3. epilepsijas diagnozi kā sindromu konkrētā vecuma grupā (Fisher *et al.*, 2014).

Epilepsijas lēkmi iespējams definēt kā īslaicīgu patoloģisku sinhronu pārmērīgu neironu izlādi smadzenēs, kurš iedalās pēc tā lokalizācijas un ietekmes virziena (Hirsch *et al.*, 2016).

1.1. Lēkmju veidi

Lēkmju kategorizēšana, pievienošana kādai konkrētai grupai balstīta uz tās klīnisko pazīmju parādīšanās biežumu, izpausmi, ietekmi, kā arī, lai atvieglotu veselības speciālistu darbu, piemērojot visefektīvāko terapiju konkrētajā gadījumā, tādejādi palielinot arī pacientu līdzestību. Kopš 2016.gada lēkmes kategorizē 3 grupās, kas ir fokālas, ģeneralizētas un nezināma rakstura lēkmes (1.att).



1.att. Epilepsijas lēkmju klasifikācija (pēc Hirsch *et al.*, 2016)

Fokālas lēkmes – smadzeņu subkortikālās daļas neironu tīklu ietekmējošas lokālas lēkmes, kam iespējama arī sekundāra ģeneralizācija, kuras ietver motoras, nemotoras un bilatēriski toniski – kloniskas lēkmes.

Motoras – visus ķermeņa muskuļus ietverošas kontrakcijas, kam raksturīga viļņveida intensitāte, kuras iedala:

- Toniskas – pieaugošas muskuļu kontrakcijas, kas var ilgt vairākas minūtes
- Atoniskas – pēkšņš muskuļu tonusa samazinājums vai zudums, kam raksturīga 1 - 2 sekunžu gara galvas, rumpja, žokļa un ekstremitāšu muskuļu lokalizācija
- Miokloniskas – pēkšņas, īslaicīgas (<100ms) muskuļu kontrakcijas
- Kloniskas – saraustītas simetriskas vai asimetriskas atsevišķu muskuļu grupu kustības
- Epileptiskas spazmas – pēkšņš sākums, paplašināti un/vai paplašināti savilkti proksimālie muskuļi, kas ir ilgāk nekā mioklonisku, bet ne tik ilgi kā tonisku lēkmju laikā. Izpausmes sevī ietver arī asas acu kustības, izteiktas grimases un sistēmisku galvas noliekšanu.
- Hipermotoras – izteiktas izmaiņas kustību aktivitātē, kas ietver roku berzēšanu, plaudēšanu, kulšanu, speršanu, apskaušanu

Nemotoras – fokālas un ģeneralizētas lēkmes, kas neietver motoro aktivitāti, kuras paskaidro:

- Sensoras – uztveres izmaiņas, kas nav sasaistāmas ar reālo pasauli
- Kognitīvas – valodas, telpiskās uztveres, atmiņas, iemaņu izmaiņas
- Emocionālas – manifestācijas, kas var ietvert, piemēram, bailes, smiešanos, raudāšanu.
- Autonomas – atsevišķas izmaiņas veģetatīvās nervu sistēmas funkcijās, kas ietver sirdsdarbību, asinsvadus, acu zīlītes, gastrointestinālo traktu, kā arī vazomotorās un termoregulatorās funkcijas.

Bilatēriski toniski – kloniskas – gan labo, gan kreiso ķermeņa daļu ietverošas (Hirsch *et al.*, 2016).

Ģeneralizētas lēkmes - konceptuāli saistītas ar konkrētiem punktiem smadzenēs, ar iespējamību momentāni pārvietoties pa neironu tīklojumu uz kortikālo daļu. Ģeneralizētas lēkmes iedalās motorās lēkmēs un absansos.

Motoras:

- Toniski–kloniskas – somatisko muskuļu simetriskas divpusējas toniskas un kloniskas lēkmes, kam raksturīgs veģetatīvo funkciju un samaņas zudums. Kas sekvencēti pāriet no toniskās uz klonisko fāzi
- Atoniskas
- Kloniskas
- Miokloniskas
- Miokloniski-atoniskas – ģeneralizēti krampji, kam pievienojas miokloniska raustīšanās
- Kloniski–toniski–kloniskas - viena vai vairākas ķermeņa ekstremitāšu divpusējas konvulsiju epizodes, kam seko toniski - kloniski krampji

- Epileptiskas spazmas.

Absansi:

- Tipiski - pēkšņs sākums, pašreizējās darbības pārtraukšana, tukšs skatiens, acs ābolu apļveida kustības, nereaģēšana, kad tiek uzrunāts. Ilgums nepārsniedz pus minūti, ietverot strauju atlabšanu.
- Atipiski – izteikts, lēns sākums, kas nerezultējas ar strauju nobeigumu, bet izteiktu ģeneralizāciju
- Miokloniski
- Plakstiņu mioklonija – plakstiņu aizvēršana vismaz 3 reizes sekundē, kam pievienojas augšup vērsts skatiens, acu aizvēršana un īslaicīgs apziņas zaudējums (Hirsch *et al.*, 2016).

Nezināma rakstura lēkmes paskaidro motoras un nemotoras lēkmes, kā arī līdz šim vēl neklasificētas lēkmes.

Motoras:

- Toniski – kloniskas
- Atoniskas
- Kloniskas
- Epileptiskas spazmas.

Nemotoras.

Neklasificētas (Hirsh *et al.*, 2016).

Status epilepticus ir dzīvībai bīstams stāvoklis, kad epileptisko krampju ilgums ir aptuveni piecas minūtes un netiek novērota pacienta klīniskās ainas maiņa.

1.2. Epilepsijas iedalījums

Epilepsiju līdz 2015. gadam bija ierasts etioloģiski iedalīt simpomātiskā, idiopātiskā, provocētā un kriptogēnā epilepsijā (Annegers *et al.*, 1996), taču šobrīd slimības precīzākai raksturošanai lietoti arī termini - "ģenētiska", "strukturāla" un "metabola". Kategoriju optimizēšanai iespējama arī terminu "imūnuloģiska" un "infekcijas izraisīta" iekļaušana (1.2.1.tabula) (Scheffer *et al.*, 2017).

Epilepsijas etioloģiskais iedalījums kopš 2015. gada (pēc Scheffer *et al.*, 2017)

Etioloģiskā piederība	Apraksts
Ģenētiska	Epilepsijas, kuras ģenētiskā piederība ir pierādīta, vai to var vismaz izsecināt
Strukturāla	Epilepsija kā strukturāls smadzeņu bojājums, kurš var būt iedzimts vai iegūts dzīves laikā, piemēram, traumatisks bojājums, tai skaitā arī neoplazma
Metabola	Epilepsija, kas iegūta dēļ metabolo procesu disbalansa pārmantošanas
Imunoloģiska	Epilepsijas sekundāra parādīšanās imūnsistēmas mediētu procesu rezultātā, piemēram, encefalīta.
Infekcijas ierosināta	Epilepsijas sekundāra parādīšanās infekcijas procesu, piemēram, malārijas rezultātā.
Nezināma rakstura	Epilepsijas diagnosticēšana bez zināma ierosinātāja

1.2.1. Idiopātiska ģeneralizēta epilepsija

Idiopātiska ģeneralizēta epilepsija, kuras izraisītie faktori ir ģenētiski, ir sastopamākā no slimības veidiem. Ar to slimo 20 - 40% kopējo epilepsijas slimnieku. Pēc klīniskās ainas to raksturo absansi, miokloniskās lēkmes, kuras izteikti atspoguļo elektroencefalogrammu (EEG) sinhronu un simetrisku rādījumu smailes (Onegērs *et al.*, 1996; EF, 2016). Pamatojoties uz lēkmju veidu un parādīšanās vecumu, idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju iedala subtipos un sindromos (1.2.1.1.tabula).

Idiopātiskas ģeneralizētas epilepsijas subtipi un sindromi (Berkovic *et al.*, 2003; Aicardi *et al.*, 2009; Vierck *et al.*, 2010; Delgado and Escueta, 2007; Annesi *et al.*, 2007, Scheffer *et al.*, 2017; Al-Banji *et al.*, 2015; Beghi *et al.*, 2006)

Epilepsijas sindroms/sub tips	Proporcija no kopējā bērnu skaita, kas slimo ar epilepsiju (%)	Vecums, kurā visbiežāk sastopama epilepsija	Simptomu apraksts
Vesta sindroms	2 - 3%	3 – 12 mēneši	Spazmas un EEG redzama haotiska pīķu un viļņu parādīšanās. Redzami attīstības traucējumi.
Bērnības absansu epilepsija	2 – 5%	8 - 12 gadi	Vairākas absansu lēkmes dienā, kas redzamas 2,5-3Hz EEG smailēs. Īslaicīga apziņas zaudēšana, “skatīšanās vienā punktā”, “aizsapņošanās”, kas ilgst 2 – 30 sekundes. Attīstības grūtības. Pētījumos sniegtā informācija liecina, ka šo epilepsijas subtipu ierosinošais faktors ir hromosomas 3p23p14 lokusā esošā gēnu TRAK1 un CACNA2D2 transmisija. 70% - 80% slimnieku spēj pietiekami labi kontrolēt lēkmes ar nozīmēto terapiju, taču tai bieži prognozējama kognitīvu un neiropsihisku blakņu klātesamība, turklāt šo diagnozi 40% gadījumu pavada risks pusaudžu gados vai vēlāk attīstīt ģeneralizētas toniski – kloniskas lēkmes.
Beringa bērnības epilepsija ar centrotemporālo	3 - 8%	3 – 14 gadi	Īsas lēkmes, kas var sekundāri ģeneralizēties. EEG raksturīga haotiska viļņu amplitūda, kas palielinās miegā. 98% bērni, lietojot piemērotas zāles, no lēkmēm atbrīvojas līdz 18 gadu vecumam.

zobu			
Juvenila absansu epilepsija	1 – 4%	8 – 20 gadi	Retas tipiskas ģeneralizētas lēkmes vai absansi, kas nav traumējoši bērna attīstībai. Interiktāla EEG.
Juvenila miokloniska epilepsija	5 – 11%	8 – 25 gadi	Šī subtība raksturojošie faktori ietver miokloniskas, toniski – kloniskas lēkmes un absansus, kam raksturīgs straujš sākums, miega deprivācija un ātra atbilde uz antiepileptiskajiem medikamentiem. Interiktāla EEG. Epilepsijas izsaucējs ir poligēns multifaktoriāls mehānisms, kas saistāms ar autosomāli dominējošu faktoru. Par šī subtība izraisītāju uzskata 15 lokusa gēnu GABRA1, EFHC1 un CLCN2 mutācijas.
Epilepsija ar toniski – kloniskām lēkmēm pamostoties	nav zināms	6 – 28 gadi	Lēkmes parādās 1 – 2h pēc pamošanās, kas ietver absansus un miokloniskas lēkmes. Lēkmes efektīvi kontrolē antiepileptiskas zāles. Nav definētas ģenētiska predispozīcijas.
Lenoksa – Gasto (<i>Lennox-Gastaut</i>) sindroms	10%	3 – 5 gadi	Raksturojas ar toniskām, atoniskām, atipiskām absansu un ģeneralizētām toniski – kloniskām lēkmēm. Grūti ārstējams sindroms, kam turpmākās dzīves laikā pieaug lēkmju biežums.

Vēl pie šī sadalījuma var minēt arī mioklonisku bērnības epilepsiju, kas raksturojas ar 1 – 3 sekunžu garām lēkmēm, kas ietver pseidoritmiskas konvulsijas (Accorsi *et al.*, 2015), domājams, ka epilepsijas subtīpu izraisa Na⁺ kanāla SCN1A gēna mutācija, kā arī mioklonisku absansu epilepsiju, kas raksturojas ar ritmisku, divpusēju klonisku galvas, roku, kāju vai visu šo ķermeņa daļu konvulsijām. Iespējama arī toniski – kloniska konvulsiju parādīšanās. Subtīpu visbiežāk novēro bērniem vecumā no 3 – 12 gadiem (Zanzmera *et al.*, 2016) un miokloniska astātisku epilepsiju, kas varētu būt saistāma ar SLCA1 un STX1B gēnu mutācijām (Vlaskamp *et al.*, 2016).

1.2.2. Simptomātiska epilepsija

Simptomātiska epilepsija ir slimības veids, kuram ir identificēts izsaucejs, respektīvi ģenētiskie faktori un klīniskās pazīmes, kas liecina par saistību ar epilepsijas attīstību. Šie izraisītāji ir, piemēram, insults, galvas trauma, smadzeņu vēzis, cerebrālas infekcijas, piemēram, bakteriāls vai virāls meningīts, encefalīts, kā arī cerebrālas anomālijas, cerebrālas imunoloģiskas novirzes un Alcheimera slimība (Shorvon, 2011).

1.2.3. Kriptogēna epilepsija

Kriptogēna epilepsija ir slimības veids, kura izraisītājs nav ticis noskaidrots un nav sasaistāms ar ideopātiskiem vai simptomātiskiem iemesliem (Shorvon, 2011).

1.2.4. Provocēta epilepsija

Epilepsijas veids, kura ierosinošie faktori nav neiropatoloģiski vai neuroanatomiski radušies. Kā iespējami trigeri literatūras avotos minēti arī ģenētiski faktori, bet visbiežāk provocēta epilepsija rodas menstruālā cikla, alkohola lietošanas, medikamentu lietošanas, metabolās un endokrīnas darbības vai fotosensivitātes rezultātā (Shorvon, 2011).

1.3. Diagnostika

Pacienti, kuri pēc akūtas neiroloģiskas slimības vai traumas, piemēram, insulta, traumatiskas smadzeņu traumas, meningīta, piedzīvo pirmreizējus ķermeņa krampjus nav uzskatāmi par epilepsijas pacientiem, respektīvi tiem nav piemērojama slimības diagnoze. Lai gan krampju parādīšanās neizslēdz to atkārtosanos saskaitīšanas, piemēram, insulta vai meningīta akūtajā fāzē, kura ilgst līdz pat divām nedēļām (Beghi *et al.*, 2010). Apgalvojums atspoguļots retrospektīvā pētījumā, kurā no 218 pacientiem, no kuriem 43 pacienti bija piedzīvojuši krampjus esot akūtajā fāzē, 21 pacients sagaidīja to atkārtosanos turpmāko dienu laikā (Hesdorffer *et al.*, 2009). Lēkmju parādīšanās var būt sasaistāma ar dažādu slimību un stāvokļu izpausmēm, piemēram, hipoglikēmizējošas lēkmes ir izplatītas arī diabēta pacientu vidū, kuri lieto insulīnu vai lielu devu perorālos hipoglikēmiskos medikamentus. Šiem pacientiem beta šūnu audzēji ir daudz mazāk sastopami, bet lēkmes var būt to sākotnējā izpausme, ietverot tādus prodromālos simptomus kā svīšana, tahikardija, trauksme un apjukumu. Gados vecākiem neketogēnas hiperglikēmijas pacientiem nākas saskarties arī ar parciālām motorām lēkmēm (Chow *et al.*, 2004). Straujš nātrija koncentrācijas kritums serumā var izraisīt ģeneralizētu toniski klonisku lēkmi, ko parasti ievada apjukums un apziņas nomākums. Hipokalciēmija ir rets lēkmju izraisītājs, taču parasti novērojams jaundzimušajiem. Pieaugušajiem hipokalciēmija var rasties pēc

vairogdziedzera vai epitēlijķermenīšu operācijas, nieru mazspējas, hipoparatiroides vai pankreatīta gadījumā. Magnija līmenis zem 0,8 mEq / L var izraisīt uzbudināmību, apjukumu, mioklonisku lēkmi, kā arī pavadīt hipokalcēmiju. Nieru mazspēja un urēmija bieži saistāma ar miokloniskām lēkmēm. Ģeneralizētas toniski kloniskas lēkmes rodas aptuveni 10 procentiem pacientu ar hronisku nieru mazspēju (Canavese *et al.*, 2005; Rostand *et al.*, 1991). Hipertireoze var izraisīt lēkmes un saasināt lēkmju biežumu pacientiem ar epilepsiju (Safe, 1990). Cerebrālā anoksija kā komplikācija sirds vai elpošanas apstāšanās gadījumā vai oglekļa monoksīda saindēšanās, slīkšanas rezultātā, var izraisīt mioklonisku un ģeneralizētu toniski klonisku lēkmi. Valstīs ar ierobežotu alkohola un benzodiazepīnu pieejamību biežāk novērojamas ar alkohola abstinenci saistāmas lēkmes, kas parasti notiek 7 līdz 48 stundu laikā pēc pēdējās dzēriena uzņemšanas (Beghi *et al.*, 2010).

Diagnosticējot lēkmes izsaucēju un uzstādot diagnozi jāņem vērā faktori, kas ietver, piemēram, slimības vēsturi, lēkmes brīdī apkārt esošo liecības, provokatorus - spēcīgas emocijas, skaļu mūziku spilgtu gaismu, kā arī fizioloģiskos apstākļus, piemēram, drudzi, menstruācijas (Herzog *et al.*, 2012), miega trūkumu un stresu. Lai šo procesu optimizētu un padarītu pēc iespējas precīzāku tiek veikta pacientu izmeklēšana dažādos līmeņos.

Pacientam ar pirmreizēju epileptisku lēkmi tiek veikts laboratorisks skrīnings. Seruma prolaktīna koncentrācijas noteikšana ir viens no diagnostikas testiem pēc epilepsijas lēkmes. Prolaktīna koncentrācija serumā var pieaugt 10 līdz 20 minūtes pēc ģeneralizētas toniski-kloniskas lēkmes. Paaugstināts prolaktīna līmenis serumā var tikt izmantots diferencējot ģeneralizētu toniski klonisku un parciālu lēkmi no psihogēnu krampju izpausmēm pieaugušajiem (Shukla *et al.*, 2004). Citus seruma biomarķierus, piemēram, kreatīna fosfokināzes, kortizolu, leukocītu skaitu, laktātdehidrogenāzes, amonjaku un neironu enolāzi izmanto, lai palīdzētu atšķirt epilepsijas lēkmes no ģīboņa, psihogēniem neepileptiskiem krampjiem, kā arī no citām klīniskām izpausmēm. Kreatīna fosfokināzes līmenis tiek paaugstināts pēc ģeneralizētas toniski - klonisku lēkmes, bet ne pēc parciālas lēkmes (Wang *et al.*, 2015). Elektrokardiogrammas (ECG) ieteicama veikt visiem pacientiem pēc samaņas zuduma. Tās mērķis ir noteikt pazīmes, kas varētu liecināt par sirds aritmijas izsauktu ģīboni un diferencētu tā iespējamu saistību ar QT zoba pagarinājumu (Moya *et al.*, 2009). Lumbārā punkcija ir būtiska, ja klīniskās izpausmes liecina par akūtu infekcijas procesu, kas ietver centrālo nervu sistēmu vai pacientam konstatētu onkoloģisku saslimšanu ar iespējamām metastāzēm (Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2015). Lai konstatētu iespējami notikušu epileptisku lēkmi, pacientiem iespējams veikt magnētisko rezonansi (MG), ar

kuras palīdzību var noteikt epileptogēnus bojājumus, ļaujot attēlu veidot vairākos līmeņos (Barkovich *et al.*, 1997). Elektroencefalogrāfija (EEG), ir process, kura laikā tiek veikta elektriskās aktivitātes smadzeņu garozas neironos mērījumi pēc 10 – 20 uz galvas virsmas izvietotu elektrodu rādītājiem, kā rezultātā iegūtas līknes, kuras izmantotas epilepsijas diagnostikā, kontrolē un ārstēšanā. Ir divi galvenie elektrodu izvietojuma veidi – bipolārais, kas rādījumos ņem vērā blakus esošā elektroda rādījumus un attiecīgais, kas viedo starpības starp blakus esošo elektrodu rādījumiem. Elektrisko aktivitāti katrā EEG elektrodā raksturo amplitūdas un frekvences. Tipiska tās rādījuma amplitūda svārstās no 5 līdz 200 mikrovolti, bet lielākā daļa nomodā esošu pacientu rādījumu ieraksti ir robežās no 20 līdz 50 mikrovolti. Frekvenci raksturo Delta - 0 līdz 4 Hz, Teta - 4 līdz 8 Hz, Alfa - 8-13 Hz, Beta -13-30 Hz un Gamma, kas ir vairāk nekā 30 Hz, rādījumi. Normāli nomodā esošu pieaugušu cilvēku rādījumi ar aizvērtām acīm ir 8,5 - 12 Hz alfa ritma aizmugurējās galvas daļās. Alfa ritms kļūst zemāka sprieguma vai izzūd pavisam acīm esot atvērtām (Smith, 2005). Nosakot iespējamu epilepsiju, ir lietderīgi klasificēt anomālijas kā, piemēram, epileptoformas, kas ietver interiktālas epileptoformas un lateralizētus periodiskus uzplūdus. Interiktālām epileptoformām atbilst pēkšņas polaritātes izmaiņas vairāku milisekunžu garumā, respektīvi vismaz 200 milisekundēm. Lateralizētas periodiskas uzplūdes ir noturīgi, asi viļņi vai krasī pretēji lēni viļņi, kas notiek ar gandrīz regulāru atkārtotāšanās biežumu parasti 0,5 līdz 2 Hz. Tie visbiežāk redzami nosakot akūtu, lielu, destruktīvu bojājumu, piemēram, smadzeņu infarktu vai asiņošanu, encefalītu, abscesu vai strauji augošu smadzeņu ļaundabīgo audzēju (Van Donselaar *et al.*, 2006; San Juan Orta *et al.*, 2009).

Pēc diagnostikas metodes pielietošanas un rezultātu ieguves tiek veikta individualizēta diagnozes uzstādīšana ar piemērotākās terapijas nozīmēšanu.

1.4. Nemedikamentozā terapija

Svarīgākais epilepsijas ārstēšanā ir piemērotākās terapijas izvēle, lai pēc iespējas efektīvāk kontrolētu lēkmes, samazināt to parādīšanās biežumu vai no tām atbrīvotos. Taču ir pacienti, kuru atbildes uz terapiju nesniedz gaidīto rezultātu vai kādu personisku iemeslu dēļ terapija netiek atbalstīta. Šie pacienti sāk īstenot nemedikamentozo ārstēšanu, kas sevī ietver ketogēno diētu, klejotājnerva stimulāciju vai neiroķirurģiju.

1.4.1. Ketogēnā diēta

Ketogēnā diēta balstās uz augstu daudzumu taukvielu uzņemšanu uzturā (1g/kg) un samazinātu olbaltumvielu un oglehidrātu diētu, kas rada vielmaiņas izmaiņas, bieži saistītas ar bada stāvoklī (Bough *et al.*, 2007). Diētas pamatā ir teorija, ka ketonvielām, kas sintezējas aknās no liela un vidēja garuma taukskābju ķēdēm, piemīt tiešs pretkrampju efekts šķērsojot asinssmadzeņu barjeru, respektīvi, smadzeņu šūnas enerģijas ieguvē sāk izmantot ketonvielas. Ketonu līmenis serumā un urīnā pacientiem tiek regulāri kontrolēts, lai nodrošinātu medikamentiem analogisku pretkrampju darbību, kā arī informēts patients, ka sagaidāmais efekts iestājas pēc aptuveni 3 mēnešu ilgas diētas. Ketogēnā diēta ir efektīva ārstēšanas metode pacientiem ar epilepsiju, neatkarīgi no vecuma vai krampju veida. Meta analīze 19 novērojumu pētījumos, kuros piedalījās 1084 pacienti, atklāja, ka pēc sešiem mēnešiem, aptuveni 60 procenti bērnu uzpusi bija samazināts lēkmju biežums. 2008.gadā veiktā randomizētā pētījumā ar 140 bērnu vecumā no 2 - 16 gadu iesaisti, pierādīta krampju intensitātes samazināšanās par 38 procentiem (Kossoff *et al.*, 2009). Kā alternatīvā forma ketogēnai diētai tiek piedāvāta vidēja garuma triglicerīdu ķēžu diēta, kurā augstas koncentrācijas eļļu saturoši produkti tiek izmantoti kā galvenais tauku avots. Rezultātā tiek saražots vairāk ketonu, tie efektīvāk uzsūcas un nepieciešams mazāks kopējais tauku daudzums uzturā, tādējādi rodas iespēja uzturā uzņemt mazliet vairāk oglehidrātu (Neal *et al.*, 2009). Kā blakusefekti ketogēnās diētas pieliešanas laikā, tiek minēti caureja, slikta dūša, vemšana, asins holesterīna līmeņa kāpums, hipoglikēmija, hipokalcēmija, hipomagnezēmija, dehidratācija, acidoze, kā arī lēnāka pieņemšanās svarā un augšana bērniem, kuri uzsāk īstenot diētu (Bergqvist *et al.*, 2005). Pie ketogēnās diētas modifikācijām var minēt arī Atkinsa diētu, kas balstīta uz līdzīgiem principiem, taču pieļaujot, ka patients ar pārtiku uzņem mazliet vairāk olbaltumvielu (Kossoff, 2008).

1.4.2. Klejotājnerva stimulācija

Klejotājnerva stimulācija nav alternatīva medikamentu lietošanai, jo tā tiek kombinēta ar medikamentiem pacientiem, kuriem raksturīgas smagas nekontrolējamas lēkmes. Stimulācija balstās uz 4 cm diametrā un 10 - 13 mm bieža impulsu ģeneratora implantēšanu pacienta kakla kreisajā pusē savienojot to ar klejotājnerva zaru. Šis implants ģenerē impulsus katras 5 minūtes 30 sekunžu garumā. Viena implanta darbības ilgums ir aptuveni 5 gadi. Galvenais šīs stimulācijas pretkrampju efekts nav noskaidrots, taču pastāv pieņēmumi, ka to rada desinhronizēta vai hipersinhronizēta smadzeņu garozas darbība, atkarībā no elektriskā stimula biežuma un stipruma, smadzeņu garozas kavēšana sekundāri atbrīvojot inhibitoros neurotransmiterus, piemēram, glicīnu

un gamma-aminosviestskābi (GABA) vai palielināta asins plūsma un neironu aktivitāte talāmā, limbiskajā sistēmā un vairākos smadzeņu garozas reģionos. Stimulācijas rezultāti novērojami pēc 3 mēnešiem, kurus var pavadīt tādi blakusefekti, kā klepus, aizsmakums, infekcijas risks implantācijas vietā un elpas trūkums (Krahl *et al.*, 1998; Englot *et al.*, 2017; Ring *et al.*, 2000; Liu *et al.*, 2003).

1.4.3. Neuroķirurģija

Neuroķirurģija izmatota temporālās epilepsijas ārstēšanai un zāļu rezistences gadījumā. Pacientiem, kuriem nozīmēta šī metode, pirms ķirurģiskās iejaukšanās tiek noteikts lēkmi izraisošais fokuss, ar mērķi pēc iespējas mazāk traumēt neskartos smadzeņu reģionus. Pirms procedūras tiek veikta elektroencefalogramma, magnētiskā rezonanse, kā arī noteikts vai ķirurģiskās iejaukšanās rezultātā netiks traumētas pacienta runas spējas un atmiņa, lai gan tikai pilnīga smadzeņu epileptogēnā reģiona rezekcija ļauj atbrīvoties no lēkmju parādīšanās (Wiebe *et al.*, 2001). Biežākie blakusefekti, kas rodas pēc operācijas ir atmiņas zudums un redzes traucējumi (McIntosh *et al.*, 2004). Lai arī ketogēnās diētas, klejotājnerva stimulācijas un neuroķirurģijas efektivitāte tiek pierādīta, tomēr ļoti nozīmīga izvēle īstenojot slimības terapiju ir medikamenti.

1.4.4. Jaunākās nemedikamentozās terapijas

Stereoencefalogrāfija (SEEG) ir invazīva ķirurģiska procedūra, kas tiek izmantota, lai identificētu smadzeņu rajonus smadzenēs, kas izraisa epilepsijas lēkmes. Ar SEEG palīdzību ārsti ievieto elektrodus smadzeņu mērķa apvidos, kas pēc tam tiek uzraudzīti, lai precīzi atrastu krampju avotus. Kad krampju avots ir lokalizēts tiek veikta ķirurģiska rezekcija. Procedūras laikā ķirurgs veic 10 – 20 mazus skalpa iegriezumus. Šo procedūru iespējams īstenot pieaugušiem pacientiem, kuriem konstatētas fokālas lēkmes, un kuri saņēmuši neefektīvu medikamentozo terapiju (Gonzalez -Martinez *et al.*, 2013).

1.5. Medikamentozā terapija

Epilepsijas medikamentozā terapija balstīta uz trim pamatprincipiem – medikamenti spēj kontrolēt krampju parādīšanas biežumu un intensitāti, tie izraisa niecīgas blakusparādības un to lietošana nepasliktina pacienta dzīves kvalitāti. Optimālais ārstēšanas plāns ietver precīzu diagnostiku, pacienta krampju veidam un intensitātei iemērotāko medikamentu atrašanu, kā arī intensīvu sadarbīšanos ar ārstējošo ārstu, ziņojot par katrām nevēlamām blakusparādībām un

pacienta dzīves kvalitātes izmaiņām (Kwan *et al.*, 2001). Katras jaunas medikamentozas terapijas nozīmēšana tiek veikta ņemot vērā zāļu efektivitāti atbilstoši krampju veidam, iespējamo kaitīgo zāļu ietekmi, mijiedarbību ar citiem medikamentiem, citas saslimšanas, piemēram, aknu un nieru slimības, vecumu un dzimumu, kā arī dzīves stilu un zāļu izmaksas (Glauser *et al.*, 2013; Krumholz *et al.*, 2015). Epilepsijas terapijā lietotās zāles pārstāv dažādus farmakoloģiskos profilus, respektīvi, farmakokinētiskās īpašības, mijiedarbību un blakusparādību parādīšanās biežumu, kā arī toksiskumu, kas ir būtiski, izvēloties un izrakstot šīs zāles pacientiem ar epilepsiju. Var nodalīt relatīvi “jaunākās” un “vecākās” paaudzes zāles, respektīvi tās, kuras atklātas līdz 1950.gadam un tās, kuras parādījušās pēc 1990.gada.

Epilepsijas terapijā lietotās vielas darbojas uz tādiem mehānismiem kā gamma - aminosviestskābes (GABA)-erģiskās sistēmas regulēšanu, Na⁺ jonu ieplūšanas šūnā samazināšanu, glutamāta receptoru bloķēšanu, Ca²⁺ ieplūšanas šūnā inhibēšanu, kā arī uz sinaptisku vezikulproteīnu bloķēšanu smadzenēs un citiem.

1.5.1. GABA aktivitāti ietekmējošās vielas

GABA ir neurotransmitters, kas ir plaši izplatīts visā centrālajā nervu sistēmā un iedarbojas uz postsinaptisko kavēšanu. GABA-A ir receptoru komplekss, kas saistīts ar GABA, benzodiazepīniem un fenobarbitālu. Pikrotoksīns un citas līdzīgas prokonvulsantu molekulas saistās ar GABA-A receptoru, tādējādi veicinot Cl⁻ kanālu atvēršanos. Rezultātā palielinot GABAerģisko pretkrampju efektu. GABA sintēze ir atkarīga no glutamāta dekarboksilāzes (GAD), kura to sintezē katalizēšanās procesā. GAD veidojas no piridoksīna kā koenzīma. GABA vielmaiņas procesi noris presinaptiskajos neironos un glijā, izmantojot mitohondriju fermentus GABA transamināzēs (GABA-T). Vienas, kas tiek lietotas epilepsijas var ietekmēt gan GABA degradāciju, gan sintēzes procesu, gan atpakaļsaistīšanos, gan arī darboties kā agonisti (Treiman, 2001).

Fenobarbitāls ir vienas no senākajām pretkrampju zālēm, kuras joprojām tiek izmantotas, lai ārstētu ģeneralizētu un fokālu epilepsiju. Tā darbības mehānisms balstīs uz spēju saistīties ar GABA receptoru kā agonistam, rezultējoši pagarinot GABA izraisīto Cl⁻ kanālu atvēršanos. Procesa rezultātā notiek hlora jonu plūsma cauri membrānai izraisot nervu hiperolarizāciju. Fenobarbitāls metabolizējas galvenokārt aknās ar CYP sistēmas palīdzību un aptuveni 25 procenti vielas tiek izvadīts caur nierēm neizmainītā veidā (Jana *et al.*, 2014).

Tiagabīns ir otrās paaudzes pretepilepsijas viela, ko lieto kā papildterapiju ārstējot fokālu epilepsiju. Tā ir spēcīga GABA potencētājiela, kas inhibē GABA atpakaļsaistīšanos

presinaptiskajos neironos un glijā. Rezultātā samazinās GABA degradācija un pieaug tās koncentrācija sinaptiskajā telpā. Pētījumā ģeneralizētu epilepsijas lēkmju pacientiem, kuru slimības ilgums ir 3 - 54 gadi un, kuri iepriekš terapijā lietojuši 3 - 9 dažādus pretepilepsijas medikamentus, lietojot 5 - 10mg tiagabīna dienā, samazinās kramapju biežums par 50% (Mckee, 2004).

Vigabatrīns ir neatgriezenisks GABA transamināzes inhibitors, kas paaugstina GABA koncentrāciju centrālajā nervu sistēmā. Tas ir efektīvs līdzeklis pacientiem ar fokālu epilepsiju. To lieto arī zīdaiņu epileptisku spazmu ārstēšanai un kā papildterapiju pieaugušo fokālas epilepsijas ārstēšanā (Appleton *et al.*, 1999).

Benzodiazepīni saistoties ar GABA-A atvieglo GABA mediētu Cl⁻ kanālu atvēršanos. Benzodiazepīni var attīstīt toleranci, kas ierobežo to pielietošanas iespējas hroniskas epilepsijas gadījumā. Benzodiazepīnu grupā ietilpst fenobarbitāls, klonazepams, lorazepams, midazolams un diazepams, kurus lieto mioklonisku un atonisku lēkmju novēršanai, kā arī ģeneralizētu toniski-klonisku lēkmju novēršanai. Tā kā diazepams, lorazepams, un midazolams spēj ātri kontrolēt lēkmi, tie ir pirmās izvēles ārstēšana *status epilepticus* gadījumā (Legriell *et al.*, 2016). Lorazepāma un diazepāma efektivitāte pierādīta randomizētā klīniskā pētījumā, kurā iesaistīti 273 bērni vecumā no 3 mēnešiem līdz 18 gadiem, kuriem konstatēts *status epilepticus*. Terapijā intravenozi lietots lorazepams (0,1 mg / kg) vai diazepams (0,2 mg / kg), kuru ievadīšana nepieciešamības gadījumā atkārtota pēc 5 min. Pēc pētījumā iegūtajiem datiem secināts, ka *status epilepticus* pēc zāļu ievades veiksmīgi novērsts 72,9% un 72,1% pacientu saņemot lorazepamu vai diazepamu attiecīgi, kā arī novērotas lorazepāma ilgstoši iemidzinošās īpašības (Chamberlain *et al.*, 2014).

1.5.2. Glutamāta receptorus bloķējošas vielas

Glutamāts ir visvairāk izplatītais aktivējošais neiromediators centrālajā nervu sistēmā. Pastāv divu veidu glutamāta receptori - jonotropie, kas veido jonu kanālus, kurus aktivizē glutamāta saistīšanos un metabotropie, kas netieši aktivizē jonu kanālus, izmantojot G proteīna signalizācijas kaskādi. Jonotropie glutamāta receptori, N-metil-D-aspartāta (NMDA), un alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionskābe (AMPA), tiek uzskatīti ar iespējamiem epileptisku krampju izraisošiem faktoriem (Rogawski, 2011).

Perampanels ir selektīvais jonotropās α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionskābes (AMPS) glutamāta receptoru nekonkurējošs antagonists postsinaptiskajos neironos. Perampanels nomāc AMPA izraisītu Ca²⁺ intracelulāru pieaugumu un

selektīvi bloķē AMPA receptoru mediētu sinaptisku transmisiju, tādējādi samazinot neironu uzbudinājumu (Shih *et al.*, 2013). Pētījumos procentuālais pacientu skaits, kuri piedzīvo krampju biežuma samazināšanos vismaz par 50% ir vidēji 37,6% pacienti, kas lieto 8 mg perampanela un 36,1% pacients, kas lieto 12 mg perampanela salīdzinot ar 26,4% pacientiem, kas lieto placebo. Pacienti ar primāru ģeneralizētu toniski klonisku krampju izpausmēm perampanels ir efektīvākas nekā placebo: 47 no 81 pacienta (58%) dotā perampanela vismaz par 50% samazina lēkmju biežumu (Krauss *et al.*, 2013). Pētījumā, kurā iesaistīti 16 pacienti vecumā līdz 18 gadiem ar epilepsijas diagnozi, un kuri 5 mēnešu garumā lieto perampanelu, iepriekšējos 4 mēnešus nav saņēmuši medikamentozu terapiju, pierādīts preparāta drošums, laba panesamība un lēkmju samazinājums par 50%, kas paver iespējas šo zāļu vielu izmantot pediatrijā (De Liso *et al.*, 2016).

1.5.3. Na⁺ jonu ieplūšanas šūnā samazināšanu ierosinošas vielas

Karbamazepīns ir epilepsijas terapijā lietota viela, kuru visbiežāk nozīmē fokālu un ģeneralizētu lēkmju kontrolei, kā arī ārstējot, piemēram, bipolārus traucējumus vai hroniskas neirālas sāpes, piemēram, trigemiālu neiralģiju. Karbamazepīna darbības pamatā ir saistīšanās ar voltāžas atkarīgiem Na⁺ kanāliem brīdī, kad tie transformējas uz inaktivētu stāvokli. Saistīšanas rezultējas ar inaktivētās fāzes pagarinājumu un samazinātu neironu augstas frekvences izlādi. Farmakokinētiskais karbamazepīna raksturojums atspoguļo lēnu absorbciju, 65 - 85% saistīšanos ar plazmas albumīnu, sākotnēji lēnu klīrensu, kas autoindukcijas rezultātā pieaug 2 - 3 reizes, kā arī aktīvu metabolītu – karbamazepīna-10,11-epoksīdu, kam piemīt sākotnējā savienojuma īpašības (Marino *et al.*, 2012). Pētījumā, kurā analizēta karbamazepīna panesamība pieaugušiem pacientiem, tā uzņemšanu no perorālas nomainot uz intravenozu, un kurā iesaistīti 203 pacienti saņemot 15 - 30min garas ik 6 stundu intravenozas karbamazepīna devas 7 dienu garumā, izdarīti secinājumi pamatojoties uz (ECG), blakusparādību un lēkmju kontrole ziņojumu datiem. Secināts, ka lēkmju kontrole nav atkarīga no karbamazepīna uzņemšanas veida, kas ļauj to izmantot terapijā arī gadījumos, kad perorāla uzņemšana ir apgrūtināta, kā arī biežākās blakusparādības ir reibonis, miegainība un galvassāpes (Tolbert *et al.*, 2015).

Lamotrigīna darbības mehānisms šūnā nav pilnībā izprasts, taču zināms, ka tas iedarbojas uz voltāžas atkarīgajiem Na⁺ kanāliem, tādējādi pagarinot šūnu inaktivācijas stāvokli, samazinot neironu augstas frekvences izlāžu biežumu, kā arī atšķirībā no karbamazepīna, tas selektīvi samazina glutamāta un aspartāta sintēzi, kas rezultējas ar neironu uzbudināmības samazināšanos gan sinaptiskā, gan membrānu mērogā (Lee *et al.*, 2008). Lamotrigīns lietots fokālu lēkmju

ārstēšanā pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kā arī kā papildterapijas līdzeklis ģeneralizēu toniski - klonisku lēkmju ārstēšanā (Warshavsky *et al.*, 2015).

Okskarbazepīns ir karbamazepīnam līdzīga viela, kam piemīt fokālu un sekundāri ģeneralizētu toniski – klonisku lēkmju mazinoša efektivitāte. Tā aktīvā metabolīta maksimālā koncentrācija serumā tiek sasniegta 4 - 6h pēc uzņemšanas, metabolizējoties aknās (Kim *et al.*, 2012; Buggy *et al.*, 2010). Pieaugušo devas variē no 300mg - 600mg dienā ar iespējamību to palielināt līdz 3 gramiem dienā. Randomizētā pētījumā, kurā iesaistīts 191 pacients vecumā no 1 mēneša līdz 4 gadu vecumam, tika veikta okskarbazepīna efektivitātes, atkarība no devas, noteikšana fokālu lēkmju terapijā. Uzņemot 60mg/kg vai 10mg/kg okskarbazepīna suspensijas dienā, secināts, ka lēkmes atkārtšanās intervāla garums bērniem līdz 4 gadu vecumam atkarīgs no uzņemtā pretepilepsijas medikamenta devas, respektīvi, palielinoties devai samazinās lēkmju intensitāte (Pina-Garza *et al.*, 2005).

Zonisamīds ir sulfonamīda atvasinājums, kas ir ķīmiski un strukturāli saistīts ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem. Tā galvenais darbības mehānisms mediējas bloķējot gan voltāžas atkarīgos Na⁺, gan T-tipa kalcija kanālus. Zonisamīds ir plaša spektra līdzeklis, kura efektivitāti pierādīta randomizētos, kontrolētos pētījumos, kur tas lietots kā papildus terapijas līdzeklis fokālu un ģeneralizētu krampju ārstēšanā pieaugušajiem un bērniem, kā arī miokloniskas epilepsijas ārstēšanā monoterapijā (Guerrini *et al.*, 2013; Baulac *et al.*, 2012). Pie šo receptoru ietekmējošām vielām var minēt arī jaunākos pārstāvjus – eslikarbazepīnu (Sperling *et al.*, 2015) un rufinamīdu. Rufinamīds Eiropā lietots vien kopš 2007. gada (Hsieh *et al.*, 2013).

1.5.4. Ca²⁺ ieplūšanas šūnā inhibējošas vielas

Etosuksimīds ir viela, kas darbojas bloķējot T- tipa kalcija kanālus, tādējādi panākot membrānas hiperpolarizācijas neizsaukšanu. Dubultaklā randomizētā klīniskā pētījumā, kurā salīdzināta etosuksimīda, valproiskābes un lamotrigīna panesamība, efektivitāte un neiropsiholoģiskā ietekme uz bērniem ar pirmreizēji diagnosticētu bērniības absansu epilepsiju, secināts, ka no 453 pētījuma dalībniekiem pēc 16 nedēļu garas zāļu terapijas, 53% un 58% valproiskābes un etosuksimīda attiecīgi saņēmušajiem, bija ierobežojuši lēkmju intensitāti. Turpretī, tikai 29% gadījumu tas izdevies lietojot lamotrigīnu. Secināts arī, ka etosuksimīdam piemīt mazāks blakusparādību risks nekā lamotrigīnam un valproiskābei (Glauser *et al.*, 2010).

1.5.5. Vielas ar multifaktoriālu darbības mehānismu

Topiramāts ir plaši lietots monoterapijas vai papildu pretepilepsijas terapijas līdzeklis pieaugušajiem un bērniem, lai kontrolētu ģeneralizētas toniski - kloniskas un fokālas lēkmes. Topiramāts ir fruktozes derviāts, kura darbības mehānismu veido bloķējoša voltāžas atkarīgo Na⁺ jonu kanālu iedarbība, inibējoša kainīta tipa glutamāta receptoru iedarbība, reducējoša L-tipa voltāžjūtīgo Ca²⁺ kanālu iedarbība, palielināta GABA mediētu Cl⁻ kanāla atvēršanās iedarbība, inhibējoša karbonanhidrāzes iedarbība un kālija vadītspējas palielināšana. Pirmo trīs darbības mehānismu rezultātā tiek samazināta neironālā uzbudināmība, pārējie mehānismi šo iedarbību pastiprina (French *et al.*, 2004; Gryder & Rogawski, 2003; White *et al.*, 2000; Dodgson *et al.*, 2000). Topiramāta monoterapijas efektivitātes noteikšanai pieaugušajiem un bērniem ar nesen diagnosticētu epilepsiju, veikti pētījumi, piemēram, dubultakls, randomizēts pētījums, kurā salīdzinātas divas tā devas. 422 dienu ilgušajā pētījumā ar 252 pacientu vecumā no 3 gadiem iesaisti, lietojot 50mg vai 500mg topiramāta vai 25mg vai 250mg topiramāta, ja ķermeņa svars zem 50kg, dienā, secināts, ka lielāka topiramāta deva paildzina laiku līdz nākamajai lēkmei salīdzinājumā, ja topiramāts uzņemts 50mg vai 25mg devā, un tas ir efektīvs monoterapijas līdzeklis nesen diagnosticētas epilepsijas gadījumā (Gilliam *et al.*, 2003).

Valproāts jeb valproskābe ir baldriānskābes derviāts, kas pirmoreiz sintezēts 1882.gadā. Tā ir īsas ķēdes taukskābe, ko izmanto kā antiepileptisku vielu un garastāvokļa stabilizētāju. Cilvēka smadzenēs valproāts maina GABA aktivitāti caur tādiem mehānismiem, kā GABA degradācijas inhibīcija, GABA transamināzes inhibīcija, GABA sintēzes potencēšana. Valproāts bloķē glutamāta NMDA receptorus, Na⁺ kanālus, voltāžas atkarīgos Ca²⁺ kanālus un voltāžas atkarīgos K⁺ kanālus. Šo multifaktoriālo darbības mehānismu rezultātā ar valproātu tiek kontrolētas absansu lēkmes, toniski - kloniskas lēkmes, kompleksas parciālas lēkmes, ārstēta miokloniska juvenila epilepsija, kā arī migrēna. Kādā randomizētā atklātā pētījumā, kurā salīdzināta valproāta un lamotrigīna efektivitāte ārstējot nesen atklātu absansu epilepsiju bērniem un pusaudžiem, iegūti dati, ka 38 pacientiem vecumā no 3 - 10 gadiem, pēc 1 mēneša no regulārām lēkmēm atbrīvojas 10 no 19 bērniem, kuri saņem valproātu un 1 no 19 bērniem, kas saņem lamotrigīnu. Pēc 3 mēnešiem 12 un 7 bērni bija atbrīvojušies no lēkmēm saņemot valproātu un lamotrigīnu, attiecīgi, taču pēc gada lietošanas šie rādījumi bija 13 pret 10, kas ļauj secināt, ka gan valproāts, gan lamotrigīns ir efektīvs bērnu un jauniešu absansu epilepsijas ārstēšanā, taču ātrāku lēkmju kontrolējošo efektu sniedz valproāts (Coppola *et al.*, 2004; Chateauvieux *et al.*, 2010; Calleja *et al.*, 2001)

1.5.6. Vielas ar specifiskiem darbības mehānismiem

Gabapentīna darbības mehānisms balstās uz spēju saistīties ar alfa-2-delta voltāžas atkarīgo Ca^{2+} kanāla subvienību, kas kavē kalcija jonu plūsmu un tādejādi arī neurotransmiteru izdali. Gabapentīnu lieto fokālu un sekundāri ģeneralizētu lēkmju kontrolēšanai. Tā pretkrampju efektivitāte pierādīta arī dubultakla 209 pacientu iesaistes pētījuma laikā, kurā pacienti randomizēti saņēmot 1200mg un 1800mg gabapentīna vai placebo terapiju, pacientu iekļaušanu balstot uz lēkmju epizožu biežumu pēdējo 12 nedēļu laikā pirms pētījuma. 65% no gabapentīnu saņēmušajiem pacientiem ziņoja par lēkmju epizožu intensitātes samazināšanos, kas apstiprina vielas efektivitāti epileptisko lēkmju biežuma samazināšanā un kontrolē (Chang *et al.*, 2014; Fink *et al.*, 2000; Yamauchi *et al.*, 2006).

Pregabalīns ir gabapentīnam strukturāli līdzīga viela, kura savu darbību mediē caur saistīšanos ar Ca^{2+} kanālu subvienību alfa-2-delta, kas noved pie jonu plūsmas ierobežošanas. Pregabalīnam piemīt arī spēja atbrīvot tādus neurotransmiterus kā glutamāts, noradrenālīns un substanci P, kā rezultātā pregabalīns veic neironālo inhibīciju. Pregabalīna augstā efektivitāte fokālu lēkmju kontrolē atspoguļota randomizētos pētījumos, kuros pierādīta arī tā labā panesamība un lietošana pediatrijā. Viens no pētījumiem apstiprina arī tā efektivitāti pieaugušajiem, kam epilepsijas diagnoze uzstādīta jau vismaz 14 gadu, jo lēkmju parādīšanās biežums samazināts jau 20 nedēļās, uzņemot 600 mg pregabalīna dienā (Lee *et al.*, 2009; Arroyo *et al.*, 2004; French *et al.*, 2014).

Levetiracetama darbības mehānisms vēl joprojām tiek klīniski pamatots, taču pastāv pierādīts uzskats, ka to rada saistīšanās ar sinaptiskā veziklproteīna SV2A subvienību, kā arī netieša GABA modulēšana (Lynch *et al.*, 2004). Levetiracetamas ir plaša spektra pretepilepsijas zāles, kas pielietojamas fokālu lēkmju kontrolei gan bērniem, gan pieaugušajiem, kā papildus terapija ārstējot miokloniskas lēkmes vecumā no 12 gadiem, kā arī ģeneralizētu toniski - klonisku lēkmju ārstēšanai bērniem no 6 gadu vecuma un idiopātiskas epilepsijas ārstēšanai. Dažu pētījumu dati sniedz informāciju, ka tas ir efektīvs arī monoterapijā pacientiem ar fokālām lēkmēm un ārstējot jaundzimušo epilepsiju (French & Arrigo, 2005; Falip *et al.*, 2006; Delanty *et al.*, 2012). Līdzīgu mehānismu mediē arī levetiracetamam līdzīga viela - brivarecetams, kuru Eiropā lieto kopš 2016. gada, lai ārstētu fokālas lēkmes personām no 16 gadu vecuma (Klein *et al.*, 2015).

1.5.7. Kanabinoīdu terapija

Kaņepju ģints *Cannabis sativa* un *Cannabis indica* sugu ziedaugi tikuši izmantoti jau gadsimtiem ilgi, taču 19. gadsimta nogalē sāka to pielietošana arī epilepsijas terapijā. *C. sativa* jeb sējas kaņepē atrodami teju 80 terpenofenolisku savienojumu, ko sauc par kanabinoīdiem. Epilepsijas ārstēšanā izmantots tetrahidrokanabinoīds, kura darbības mehānisms līdz galam vēl nav izpētīts, taču zināms, ka tas noris ietekmējot orfānu G-proteīna receptoru (GRR55) (Ryberg *et al.*, 2007) un 5-HT1a receptorus (Zanelati *et al.*, 2010). Tetrahidrokanabinoīdam piemīt neiroprotektīva un pretiekaisuma iedarbība, taču sakarā ar nelielo pētījumu skaitu ar epilepsijas pacientu iesaisti, par tā panesamību ir pretrunīgi dati. Kādā no epidemioloģiskajiem pētījumiem kanabinoīdu lietošana uzrādījusi protektīvu ietekmi uz lēkmju parādīšanos vīriešiem, taču sievietēm šāda reakcija nav tikusi novērota. Šādu efektu neuzrāda arī eksperimenti, kas veikti uz dzīvniekiem (Bhattacharyya *et al.*, 2010). Pētījumā, kurā iesaistīti pacienti ar smagu, grūti ārstējamu epilepsiju vecumā no 1 - 30 gadiem, noteikta kanabinoīdu maksimāli panesamā devā, kā arī to lēkmju samazinošais efekts un biežākās blaknes. No 214 pētījuma dalībniekiem par blaknēm ziņoja 128, kas visbiežāk izpaudās kā miegainība, nogurums, samazināta apetīte un caureja. Lēkmju biežuma samazināšanos atzīmējuši 35% dalībnieku, taču 20 no dalībniekiem bija vērojams kanabinoīdu izraisīts *Status epilepticus*. Pētījuma rezultāti ļāvuši tā veicējiem secināt, ka kanabinoīdu lietošana grūti ārstējamās epilepsijas terapijā ir efektīva, taču nepieciešami tālāki pētījumi par iespējam blakusparādību mazināšanu (Devinsky *et al.*, 2016).

1.6. Vadlīnijas epilepsijas ārstēšanā

Pēc epilepsijas vadlīnijās atrodamās informācijas, medikamentozās terapijas pirmais solis ir tās izrunāšana ar bērnu, jauniešu, pieaugušo, kuram konstatēta viena neprovocēta lēkme, kas:

- atspoguļojas EEG rādījumos,
- smadzeņu struktūrā radījusi redzamas izmaiņas,
- likusi pacientam pieņemt lēmumu, ka atkārtota lēkmes parādīšanās ir nepieņemama,
- radījusi pacientam neiroloģiskas saslimšanas saasinājumu.

Pēc šī principa pieņem lēmumu uzsākt terapiju, kas balstās uz vadlīnijās atspoguļotu pirmās izvēles preparātu pielietošanu katrā individuālā gadījumā (Nunes *et al.*, 2012).

Fokālu lēkmju ārstēšana:

1. izvēle – karbamazepīns vai lamotrigīns,

2. izvēle – levetiracetams, okskarbazemīns vai valproāts, ar kuru tiek aizstāta vai papildināta 1.izvēles preparātu lietošana NICE (*National Institute for Health and Care Excellence, 2017*).

Ģeneralizētas toniski – kloniskas lēkmes:

1. izvēle – valproāts,
2. izvēle – lamotrigīns. Ja pacientam konstatēta juvenila miokloniska epilepsija, tad informē, ka lamotrigīna lietošana var saasināt lēkmju intensitāti,
3. izvēle – apsver karbamazepīna un okskarbazepīna lietošanu, taču informē, ka tas var saasināt mioklonisku lēkmju un absansu parādīšanas biežumu.

Absansi:

- 1.izvēle – etosuksimīds vai valproāts. Ja pastāv risks par ģeneralizētu toniski – klonisku lēkmju parādīšanos, tad nozīmē valproātu,
2. izvēle – lamotrigīns.

Miokloniskas lēkmes:

1. izvēle – valproāts,
2. izvēle – levetiracetams vai topiramāts.

Toniskas atoniskas lēkmes:

1. izvēle – valproāts.

Zīdaiņu spazmas/lēkmes:

1. izvēle – apspriež ar speciālistu lēkmju biežumu, parādīšanos, iespējamus cēloņus un iesaka lietot vigabatrīnu, taču informē par riskiem un ieguvumiem.

Idiopātiska ģeneralizēta epilepsija:

1. izvēle – valproāts,
2. izvēle – lamotrigīns,
3. izvēle - topiramāts, taču brīdina, ka tam ir vairāk blakņu nekā valproātam un lamotrigīnam.

Ketogēnā diēta – diētas piemērošanu bērniem un pusaudžiem izvērtē speciālists, ņemot vērā pacienta atbildi uz iepriekš nozīmētu pretepilepsijas terapiju un citus apsvērumus.

Status epilepticus:

- 1.izvēle – bukāli midazolams vai rektāli diazepams,
- 2.izvēle – rektāli diazepams, ja iespējama individuāla midazolama nepanesamība

Katrai terapijai iespējama koriģēšana un piedāvāti papildus terapijas risinājumi (Nunes *et al.*, 2012; NICE, 2017).

Epilepsijas pacienti var sākt saņemt politerapiju, pārejot no vienas monoterapijas uz citu, vai pēc divām neizdevušām monoterapijām. Pacientiem, iestājoties lēkmju remisijai, tiek samazināta zāļu deva un/ vai nozīmēta politerapijas atcelšana, kas ilgst aptuveni 2 gadus. Devu samazinājums notiek reizi nedēļā vai katru otro nedēļu (Erik *et al.*, 2009).

1.7. Bērnu un jauniešu epilepsijas terapijā lietoto medikamentu blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību parādīšanās biežums ir svarīgs jautājums ārstam nozīmējot kādas konkrētas zāles. Pētījumi liecina par dažādu aktīvo vielu devu variāciju atstāto ietekmi uz pacienta dzīves kvalitāti. Jaunākajām pretepilepsijas vielām, iedarbojoties uz atšķirīgiem darbības mehānismiem, tiek panākti labāki rezultāti, zāles ir vieglāk panesamas, taču tām tik un tā ir potenciāls atstāt ietekmi uz kognitīvajām spējām. Daudz pētījumu rāda, ka, piemēram, karbamazepīns samazina informācijas apstrādes ātrumu, uzmanības noturību. Kādā pētījumā norādīts, ka tas samazina verbālo veiklību un pasliktina atmiņu (Gillham *et al.*, 1988). 2006. gadā veiktā dubultklā pētījumā ar 150 epilepsijas pacientu iesaisti, kuri bija saņēmuši karbamazepīna vai valproāta monoterapiju, konstatēts, ka pārtraucot terapiju ievērojami uzlabojās pacientu sasniegumi testos, kuros nepieciešama sarežģīta kognitīva apstrāde, bet vienkāršu testu veikšanas laikā izmaiņas nav novērojamas (Hessen *et al.*, 2006). Līdzīgs secinājums izdarīts arī 2009. gada pētījumā, kur konstatēts, ka verbālā plūsma un reakcijas ātrums uzlabojas pēc karbamazepīna terapijas izbeigšanas. Pētījumā, kurā iesaistīti 45 epilepsijas pacienti, kuri lieto karbamazepīnu vai valproātu un 58 veseli cilvēki, kā kontroles grupa, salīdzināta kognitīvā, garastāvokļa, uzvedības un personības iezīmju diferencēšanās atkarībā no zāļu lietošanas. Pēc iegūtajiem rezultātiem secināts, ka karbamazepīns un valproāts samazina reakcijas laiku un īslaicīgo atmiņu (Sherifa *et al.*, 2009). 2010. gadā veiktā randomizētā pētījumā ar 453 bērnu iesaisti, salīdzināta valproāta, lamotrigīna, etosuksimīda efektivitāte, panesamība un neiropsiholoģiskā ietekme. Iegūti rezultāti, ka etosuksimīds un valproāts ir efektīvāki par lamotrigīnu ārstējot pacientus ar bērniības absansu epilepsiju, taču valproāts izraisa biežākas uzmanības noturēšanas grūtības nekā etosuksimīds, respektīvi, 49% un 33% gadījumu (Glauser *et al.*, 2010). Lai izpētītu okskarbazepīna ietekmi uz kognitīvajām spējām bērniem un pieaugušajiem ar pirmreizēji

diagnosticētu epilepsiju un to salīdzinātu ar standarta terapiju, kas sevī ietver karbamazepīna vai valproāta lietošanu, randomizētā 6 mēnešu ilgā pētījumā, iegūti dati, ka tas šādā laika periodā neizraisa reakcijas laika samazināšanos ne bērniem, ne pieaugušajiem, līdzīgus datus iegūstot arī par valproātu un karbamazepīnu (Donati *et al.*, 2007). Lai izpētītu vigabatrīna ietekmi uz redzes lauka sašaurināšanos, pētījumā ar 91 bērna iesaisti pēc iegūtajiem datiem, secināts, ka bērniem akumulējošas vigabatrīna devas var būt augstās nekā pieaugušajiem un šāda terapija ir relatīvi drošāka, taču devu kāpināšana noved pie redzes lauka sašaurināšanās (Vanhatalo *et al.*, 2002). Efektivitāte un blakusparādību risks novērtēts arī 5 jaunāko pretepilepsijas vielu salīdzinošā pētījumā, kurā 828 pacienti vecumā no 17 – 89 gadiem, saņēma zonisamīdu vai levetiracetamu, vai okskarbazepīnu vai topiramātu vai lamotrigīnu, pēc iegūtajiem rezultātiem, secināts, ka galvenās blaknes ir sedācija, ko visbiežāk izsauc topiramāts un zonisamīds, slikta dūša, ko rada okskarbazepīns un zonisamīds un izsitumi, ko rada lamotrigīns un okskarbazepīns. Pētījumā netika secināts par iespējamām kognitīvo funkciju radošām blakusparādībām (Chung *et al.*, 2007). Par tām neziņo arī pētījumā, kur novērtētas levetiracetama iespējamās nevēlamās iedarbības uz 4 - 16 gadus veciem bērniem, kuriem konstatētas parciālas lēkmes (Levisohn *et al.*, 2009). Par līdzīgu pētījuma iznākumu ziņo arī 2008. gadā veikts pētījums, kurā salīdzinot levetiracetamu un topiramātu lietotāju rezultātus, secināts, ka kognitīvo funkciju ietekmējošās blaknes ir niecīgas (Huang *et al.*, 2008). Tomēr levetiracetams izraisa agresiju, depresiju un dusmas, par ko liecina 2013. gadā veikts pētījums, kur pacientiem pašiem lūgts novērtēt garastāvokli (Wieshmann & Baker, 2013). Ziņots arī par levetiracetama labo panesamību gan jaundzimušo, gan bērnu vidū, taču biežu miegainības izsaukšanu, respektīvi, 13,3% no 60 levetiracetamu saņēmušajiem bērniem (Piña-Garza *et al.*, 2009). 2005.gadā veikta dubultakla randomizēta 470 pacientu iesaistes pētījumā iegūti dati, ka biežākie ar kognīciju saistītie blakus efekti ir atcerēšanās grūtības, kas visbiežāk izpaužas palielinot topiramāta devu, taču pētījumā, kurā salīdzinātas topiramāta un levetiracetama blaknes, secināts, ka topiramāta izraisītās kognitīvās blakus parādības, kas ietver grūtības virknēt vārdus un aizsapņošanās, ir biežākais terapijas pārtraukšanas veids (Bootsma *et al.*, 2006). 60 procentiem pacientu 19 mēnešu ilgā terapijā nozīmējot lietot zonisamīdu secināts, ka tas 45% pacientu vecumā no 16 – 65 gadiem, atbrīvo no krampjiem, taču biežākās blakus reakcijas ir atmiņas zudums un uzmanības nenoturība (Park *et al.*, 2007).

Medikamentu plašais klāsts un vadlīnijās minētais vēlamais terapijas veids katrā individuālā gadījumā, nosaka medikamenta izvēli, taču to ietekmē arī valstī reģistrēto medikamentu saraksts (1.7.1.tabula) (Nunes *et al.*, 2012).

1.7.1. tabula

Bērnu un jauniešu pretepilepsijas terapijā lietoto zāļu saraksts, kas atrodams Latvijas zāļu reģistrā (ZVA, 2017).

Zāles	Sistēmiskās blakusparādības (biežākās)	Neiroloģiskās blakusparādības (biežākās)
Karbamazepīns	Slikta dūša, vemšana, caureja, hiponatriēmija, izsitumi, nieze	Miegainība, reibonis, neskaidra vai redzes dubultošanās, letarģija, galvassāpes
Okskarbazepīns	Slikta dūša, izsitumi, hiponatriēmija	Sedācija, galvassāpes, reibonis, vertigo, ataksija, redzes dubultošanās
Valproāts	Svara pieaugums	Slikta dūša, vemšana, matu izkrišana, viegli zilumi trīce, reibonis
Lamotrigīns	Izsitumi, slikta dūša	Reibonis, trīce, diplopija, agresija, aizkaitināmība
Topiramāts	Svara zudums, parestēzija	Nogurums, nervozitāte, grūtības koncentrēties, apjukums, depresija, anoreksija, valodas problēmas, trauksme, garastāvokļa traucējumi, trīce
Gabapentīns	Reti	Miegainība, reibonis, ataksija
Levetiracetams	Infekcija	Nogurums, miegainība,

		reibonis, uzbudinājums, trauksme, nervozitāte, depresija
Pregabalīns	Svara pieaugums, perifēra tūska, sausa mute	Reibonis, miegainība, ataksija, trīce
Klonazepams	Anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija, eozinofīlija, angioneirotiskā tūska, anafilaktiskās reakcijas.	Apmulsums, psiholoģiska vai fiziska atkarība
Fenobarbitāls	Slikta dūša, izsitumi	Miega cikla izmaiņas, sedācija, letarģija, uzvedības izmaiņas, hiperaktivitāte, ataksija, tolerance, atkarība
Tiagabīns	Sāpes vēderā	Reibonis, enerģijas trūkums, miegainība, slikta dūša, nervozitāte, trīce, grūtības koncentrēties
Zonisamīds	Redzes attēla dubultošanās, pazemināts bikarbonātu līmenis.	Aizkaitināmība, apjukuma stāvoklis, depresija, atmiņas pasliktināšanās

2. MATERIĀLI UN METODEDES

1. Pētījuma galvenā daļa veidota no Bērnu klīniskās Universitātes slimnīcas (BKUS) arhīvā atrodamo 2014. - 2016. gadā hospitalizēto pacientu, kuriem konstatēta epileptiska lēkme, slimības karšu analīzes, lai iegūtu medikamentu aprites, terapiju uzsākušo pacientu skaita, diagnostikas metožu pielietojuma un hospitalizācijas apjoma atspoguļojumu konkrētajā laika periodā. Kopā izanalizētas 279 pacientu slimības kartes.

2. Lai iegūtu vispārīgāku ieskatu iegūtajos datos, kā arī zāļu iespējamo atstāto iespaidu uz koncentrēšanās spēju, tika intervēts BKUS neirologs Jurgā Strautmanis, bērnu epilepsijas speciālists.

3. Pētījuma modelim pievienota planšetdatorā veicama *NeuroBehavioral System* (NBS) firmas zinātniski pamatotu neiropsiholoģisku testu izpilde, nosakot pacientu uztveri, emocijas, rīcību pašsajūtu un iespējamo smadzeņu neironu darbību, pirms terapijas un tās laikā, testu rezultātu atspoguļojot reakcijas laika mērījumos (NBS, 2016). Pētījumā iesaistījušies:

- 4 epilepsijas pacienti bērnu grupā (sākot ar 7 gadu vecumu līdz 18 gadu vecumam) pirms zāļu terapijas

Pētījums veikts saskaņā ar Latvijas Universitātes Eksperimentālās un Klīniskās medicīnas institūta zinātniskās izpētes komisijas un Bērnu klīniskās Universitātes ētikas komisijas atļauju.

Testi veikti, izmantojot NBS veidotu planšetdatorā lejupielādējamu *PsychLab101* aplikāciju, no kuras atlasīti 3 testi.

Pētījuma norise:

- Pētījuma dalībnieku iepazīstināšana ar pētījuma mērķi, testu galveno būtību.
- Bērna un viņa vecāku informācijas lapu aizpildīšana, apstiprinot piedalīšanos.
- Gan vecāku, gan bērna izjautāšana par pēdējo lēkmi, pašsajūtu, miega traucējumiem, ēstgribu, garastāvokli, atbildes pierakstot anketā (2; 3. pielikums).
- Bērna iepazīstināšana ar koncentrēšanās spēju testiem, kas tiks pildīti planšetdatorā.
- Pētījuma dalībnieka izmēģinājuma testa veikšana ar katru no 3 PsychLab 101 testiem.
- Testa veikšana un rezultātu piefiksēšana.
- Nākamā tikšanās reizes sarunāšana pēc 4 nedēļām, kura laikā pacients uzsācis zāļu terapiju (ar nosacījumu, ka to uzsāk ne vēlāk kā 7 dienas pēc šī testa veikšanas).

Nākamo nedēļu laikā bērna vecāki pieraksta bērna labsajūtu un lēkmju skaitu vismaz reizi nedēļā tam speciāli veidotā veidlapā (4; 5. pielikums).

- Koncentrēšanās spēju novērtēšana pēc 4 nedēļām - tikšanās tai pašā diennakts laikā un vietā kā pirmajā testēšanas reizē ar to pašu pētījuma izpildītāju.

Nākamās tikšanās reizes sarunāšana pēc vēl 4 nedēļām, turpinot to pašu zāļu terapiju (ja terapija tiek apstiprināta par efektīvu).

- Koncentrēšanās spēju novērtēšana vēl pēc 4 nedēļām. Pētījuma grafiks redzams (2.1.tabula)

2.1.tabula

Pacientu pētījuma grafiks

Pacients	Tikšanās datumi	Zāles, ko uzsāk lietot
12 gadi	01.02; 01.03; 30.03.17	Valproāts
17 gadi	13.02; 13.03; 10.04.17	Levetiracetams
18 gadi	01.03; 04.04; 27.04.17	Valproāts
10 gadi	06.02. - neturpina	Levetiracetams

Pētījumā izmantoto testu apraksti:

- Vizuālā mājienu meklēšana (*Visual search*)

Tests sastāv no diviem blokiem, kas katrs veidoti no 48 mēģinājumiem. Testa uzdevums vienā blokā ir ieraudzīt, piemēram, burtu S vai jebkuru zilās krāsas burtu un pēc iespējas ātrāk pieskarties planšetes ekrāna kreisajai pusei. Ja ekrānā nav nedz burta S, nedz jebkāda zilās krāsas burta, tad jāpieskaras ekrāna labajai malai.

Otrā blokā dalībniekam svarīgas divas iezīmes (burts + krāsa), lai pareizi aizpildītu testa mēģinājumu, piemēram, jāatrod sarkans X, ko apņēms sarkanu T un zilu X veidots burts masīvs.

Tests ļauj noteikt reakcijas laiku, kas nepieciešams, lai izpildītu vienkāršu (krāsa vai burts) un komplicētā (krāsa + burts) uzdevumu (Treisman & Gelade, 1980).

- Perceptuālās saskaņošanas tests (*Perceptual matching*)

Tests balstīts uz spēju pēc iespējas ātrāk identificēt burtus, kas ļauj spriest par katra indivīda reakcijas laiku veicot uzdevumu. Tas sastāv no 64 mēģinājumiem.

Uz ekrāna vienlaikus vai ar divu sekunžu nobīdi parādās burti. Ja šie burti ir vienādi, piemēram, AA vai Aa, tad testa veicējs pieskaras ekrāna kreisajai malai, ja burti ir atšķirīgi, tad labajai.

Pierādīts, ka, ja uz ekrāna burti parādās vienlaikus, tad vizuāli identiskus burtus (AA) atpazīst par vidēji 80 milisekundēm ātrāk, nekā vizuāli atšķirīgus burtus (Aa). Taču mēģinājumā, kurā burti parādās ar 2 sekunžu nobīdi, vizuālajai burtu atšķirībai nav nozīmes, respektīvi, to atpazīšanai, jo dalībnieku atbilžu laiki neatšķiras (Posner *et al.*, 1969; Posner *et al.*, 1967).

- Šternberga skenēšana (*Sternberg scanning*)

Tests sastāv no 24 mēģinājumiem, kur tiek pārbaudīta dalībnieka īslaicīgā atmiņa. Testa laikā ar 1,2 sekunžu starplaiku parādās cipari. Cipari parādās grupās pa 2; 4 vai 6. Katras ciparu grupas beigās parādās sarkanas krāsas cipars. Ja šis cipars sakrīt ar kādu no iepriekš grupā redzētajiem, tad dalībniekam pēc iespējas ātrāk jāpieskaras ekrāna kreisajai pusei, ja nesakrīt, tad labajai.

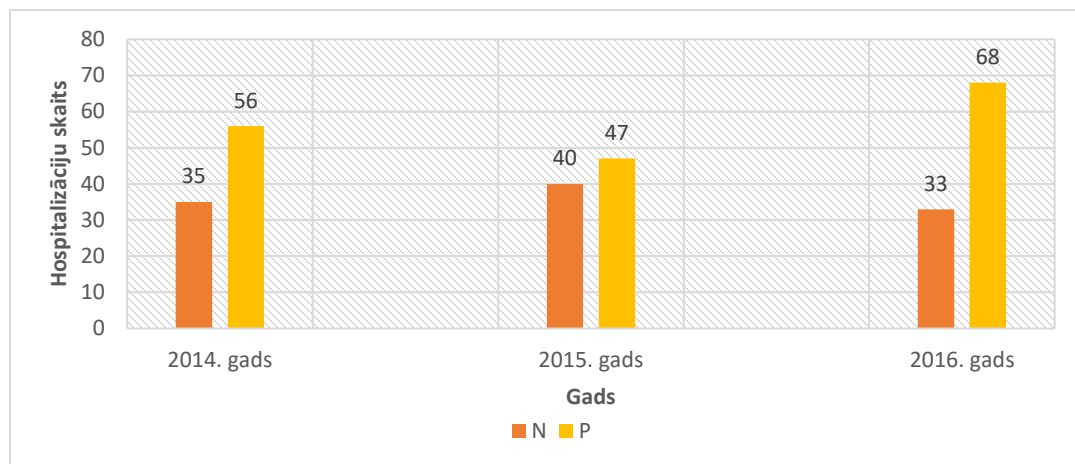
Ar testa palīdzību tiek pierādīts koncepts, ka pieaugot ciparu grupas lielumam, gandrīz lineāri pieaug arī reakcijas laiks. Par katru ciparu grupai pievienoto ciparu, par aptuveni 38 milisekundēm, pieaug atbildes reakcijai nepieciešamais laiks. Pastāv pieņēmums, ka tieši šis laiks (38milisekundes) ir nepieciešams, lai katra indivīda īslaicīgā atmiņa spētu apstrādāt informāciju par vienu redzēto simbolu (ciparu) (Sternberg, 1966; Corbin & Marquer, 2009).

Pēc datu ievākšanas, tie analizēti izmantojot *Microsoft Office Excel* 2016, kurā dati strukturēti diagrammu veidošanai.

3. REZULTĀTI

Pētījuma laikā izanalizētas 279 pacientu vecumā no 0 līdz 18 gadiem slimības kartes. Turpmākajos attēlos izklāstīti iegūtie rezultāti.

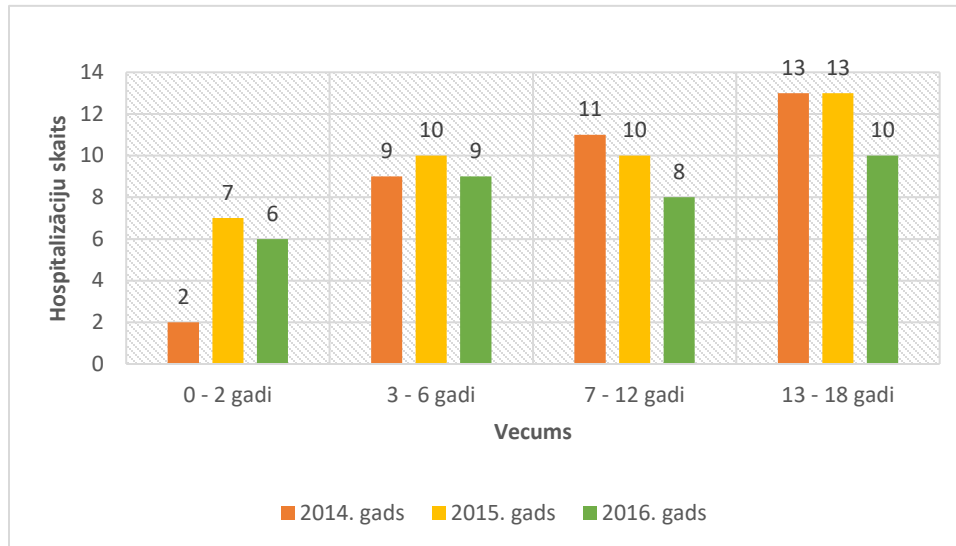
3.1. Plānveida un neatliekamu hospitalizāciju skaits



3.1.att. Plānveida un neatliekamu hospitalizāciju skaits no 2014. līdz 2016. gadam. N – neatliekama hospitalizācija; P – plānveida hospitalizācija.

Attēls (3.1.att.) atspoguļo plānveida un neatliekamu hospitalizāciju skaitu BKUS 2014. – 2016. gadam, kas bijušas saistītas ar epileptisku lēkmi. Redzams, ka šo 3 gadu laikā plānveida hospitalizācijas ir bijušas vairāk nekā neatliekamas, respektīvi, 56; 47 un 68 2014., 2015., un 2016. gadā, attiecīgi. Vidējais neatliekamu hospitalizāciju skaits šo gadu laikā ir 36, precīzāk 35 2014.gadā, 40 2015.gadā un 33 2016. gadā.

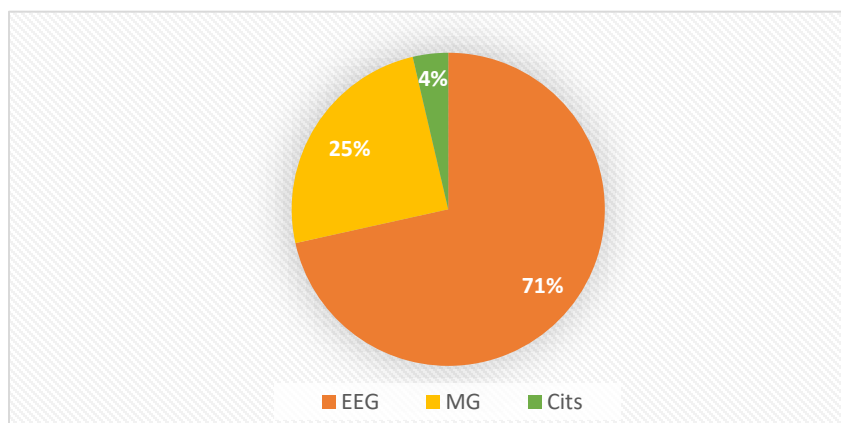
3.2. Neatliekamo hospitalizāciju skaita sadalījums vecuma grupās



3.2. att. Neatliekamo hospitalizāciju skaita sadalījums vecuma grupās no 2014. līdz 2016. gadam. 0 – 2 gadu vecuma grupa; 3 – 6 gadu vecuma grupa; 7 – 12 gadu vecuma grupa; 13 – 18 gadu vecuma grupa.

Attēls (3.2.att.) parāda BKUS veikto neatliekamo hospitalizāciju skaita izmaiņas vecuma grupās. Redzams, ka šo hospitalizāciju skaitam ir tendence pieaugt, gan analizējot gadus atsevišķi, gan kopumā no 2014. – 2016. gadam. Vecuma grupā no 0 - 2 gadiem šo hospitalizāciju skaits ir 15 kopumā, bet vecuma grupā no 13 – 18 gadiem gan 2014. gadā, gan 2015. gadā to skaits ir 13 un 2016. gadā 10, tāpat arī 2015. gadā vecuma grupā no 3 – 6 un 7- 12 gadiem.

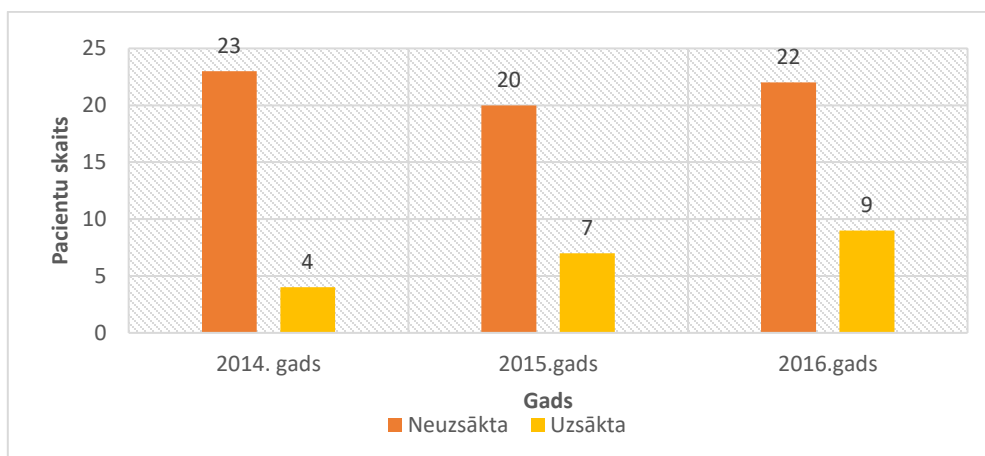
3.3. Pielietotās diagnostikas metodes gan plānveida pacientu izmeklēšanas, gan neatliekamas pacientu hospitalizācijas laikā



3.3. att. Pielietotās diagnostikas metodes gan plānveida pacientu izmeklēšanas, gan neatliekamas pacientu hospitalizācijas laikā 2014. – 2016. gadam. EEG – elektroencefalogramma; MG – magnētiskā rezonanse; Cits – elektrokardiogramma, kreatīna fosfokināzes noteikšana, datortomogrāfija.

Attēls (3.3.att.) atspoguļo BKUS pielietotās diagnostikas metodes gan plānveida, gan neatliekamas pacientu hospitalizācijas laikā. Redzams, ka 71% gadījumu tiek veikta elektroencefalogramma (EEG), 25% gadījumu magnētiskā rezonanse (MG), bet 4% gadījumu lai diagnosticētu iespējamu epileptisku lēkmi vai veiktu atkārtotu pārbaudi, tiek pielietota cita diagnostikas metode, piemēram, elektrokardiogramma.

3.4. Pacientu skaits, kam pēc pirmreizējas plānveida vai neatliekamas hospitalizācijas uzsākta/ neuzsākta medikamentozā terapija



3.4.att. Pacientu skaits, kam pēc pirmreizējas plānveida vai neatliekamas hospitalizācijas uzsākta/ neuzsākta medikamentozā terapija no 2014. gada līdz 2016. gadam. Neuzsākta – neuzsāk zāļu lietošanu; Uzsākta – sāk lietot zāles epilepsijas ārstēšanai.

Attēls (3.4.att.) parāda pacientu skaitu, kam pēc pirmreizējas plānveida vai neatliekamas hospitalizācijas BKUS uzsākta vai neuzsākta medikamentozā pretepilepsijas terapija 2014. – 2016. gadam. Kopā pirmreizēji hospitalizēto pacientu skaits ir 85. Redzams, ka pacientu skaits, kam terapija nav uzsākta ir 23; 20 un 22 pacienti 2014., 2015., un 2016. gadā, attiecīgi. Pacientu skaitam, kuriem tiek uzsākta terapija ir tendence pieaugt, jo 2014. gadā tie bijuši 4, 2015. gadā 7, bet 2016. gadā 9 pacienti.

3.5. Zāles, ar kurām uzsākta medikamentozā terapija 2014. – 2016. gadā.

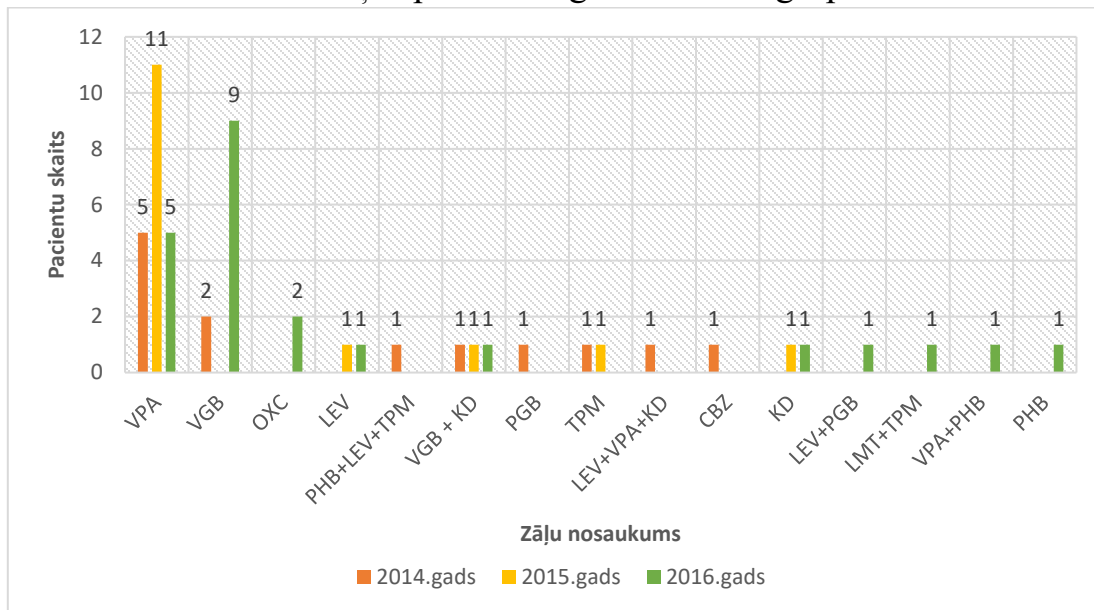
(3.5.1.tabula)

Zāles, ar kurām uzsākta medikamentozā terapija 2014. – 2016. gadā.

Zāles	Pacienta vecums (gadi)								
	0-2	3-6	7-12	13-17	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64
Valproāts	6	3	0,67	5	8	1	12	1	2
Topiramāts	14	15	15	17					
Levetiracetams	1	4	4	10					
Okskarbazepīns	6	13	16						

(3.5.1.tabula) atspoguļo to pacientu skaitu, kam no 2014. -2016. gadam tikusi uzsākta medikamentozā pretepilepsijas terapija un zāles, ar kurām terapija sāka. Redzams, ka valproāts (VPA) izvēlēts 9 gadījumos no kopumā esošajiem 20. Tas ticis lietots kā pirmā izvēle 4 pacientu no 0 – 2 gadu vecuma grupā, 3 pacientu 3 - 6 gadu vecuma grupā un 2 pacientu 7 – 12 gadu vecuma grupā ārstēšanā. Topiramāts (TMP) kā pirmā izvēle bijis 14 – 17 gadus vecu pacientu terapijas uzsākšanai. Ar levetiracetamu (LEV) terapija sāka 1, 4 un 10 gadus vecumu sasniegušu pacientu ārstēšana, bet ar okskarbazepīnu (OXC) terapija uzsākta 6, 13 un 16 gadus vecu pacientu pretepilepsijas terapija.

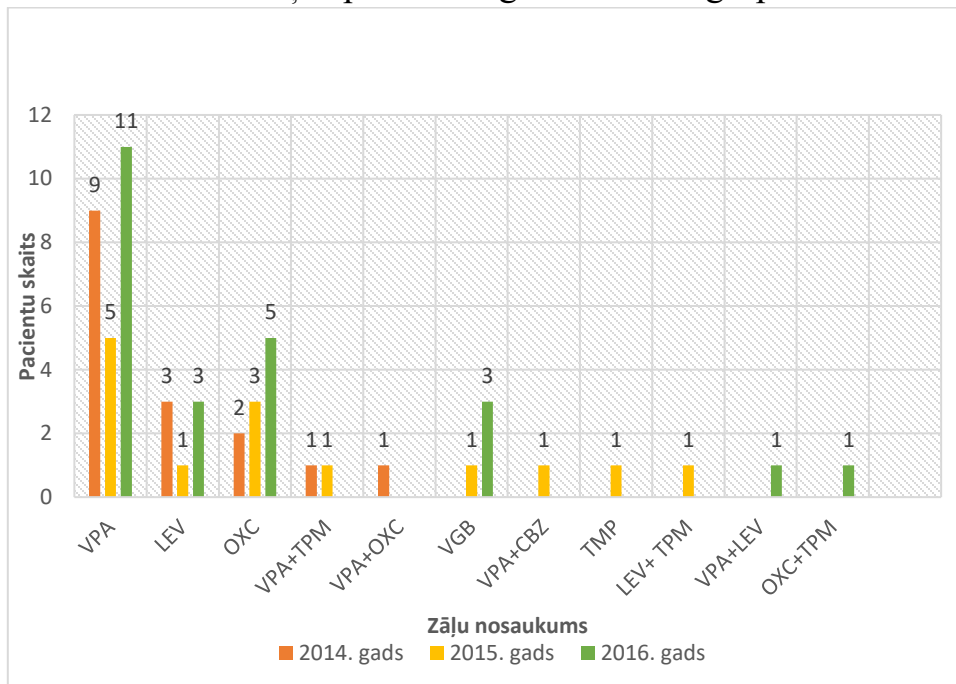
3.6. Zāļu aprīte 0 - 2 gadu vecuma grupā



3.5.att. Zāļu aprīte 0 - 2 gadu vecuma grupā. VPA – valproāts; VGB – vigabatrīns; OXC – okskarbazepīns; LEV – levetiracetams; PHB – fenobarbitāls; TPM – topiramāts; KD – ketogēnā diēta; CBZ – karbamazepīns; LMT – lamotrigīns; PHB – pregabalīns.

Attēlā (3.5.att.) atspoguļota zāļu aprīte pacientiem vecuma grupā no 0 - 2 gadiem no 2014. – 2016. gadam, respektīvi lietošanas specifika tiem pacientiem, kuriem jau tikusi uzstādīta epilepsijas diagnoze. Redzams, ka VPA 2014. un 2016. gadā pretepilepsijas terapijā saņem 5 pacienti, bet 2015. gadā 11. Vigabatrīnu (VGB) 2014. gadā 2, bet 2016.gadā 9 pacienti. OXC šīs vecuma grupas ietvaros rekomendēts vien 2 pacientiem 2016. gadā. Tādu medikamentu kā LEV, pregabalīna (PGB), TPM, karbamazepīna (CBZ), fenobarbitāla (PHB) lietotāju skaits nepārsniedz 1 personu, arī kombinēto fenobarbitāls (PHB)+LEV+TPM vai VPA+PHB terapiju saņēmis 1 pacients, attiecīgi. Individuāli piemērotu ketogēno diētu (KD) saņēmis 1 pacients 2015. un 2016. gadā. Ketogēnās diētas un VGB kombināciju saņēmis 1 pacients.

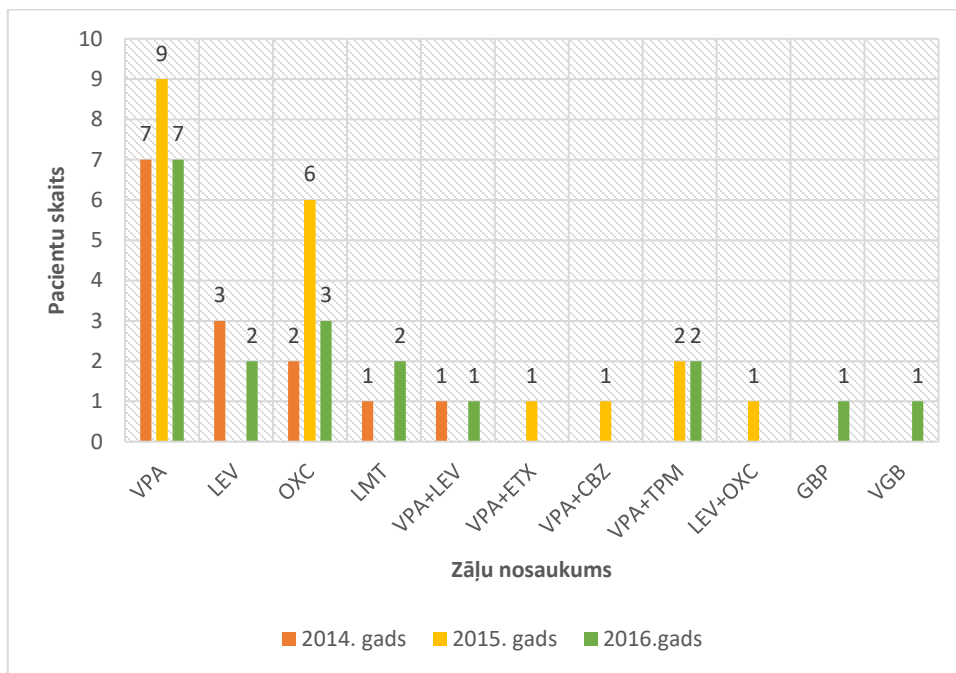
3.7. Zāļu aprīte 3 - 6 gadu vecuma grupā



3.6.att. Zāļu aprīte 3 - 6 gadu vecuma grupā. VPA – valproāts; VGB – vigabatrīns; OXC – okskarbazepīns; LEV – levetiracetams; PHB – fenobarbitāls; TMP – topiramāts; CBZ – karbamazepīns.

Attēls (3.6.att.) atspoguļo zāļu aprīti BKUS pacientiem 3 – 6 gadu vecuma grupā, kur parādīta VPA lietošana 9 pacientiem 2014. gadā, 5 pacientiem 2015. gadā un 11 pacientiem 2016. gadā, kā arī LEV terapijas īstenošana 3 pacientu terapijā 2014. gadā un 2016. gadā un 1 pacienta terapijā 2015.gadā. 2014.gadā 1 pacients saņēmis VPA+OXC kombinēto terapiju. VGB šajā vecuma grupā lietots 3 pacientiem 2016. gadā un 1 pacientam 2015.gadā, tāpat arī TMP, LEV+TMP un VPA+CBZ. 2016.gadā 1 pacients saņēmis kombinēto VPA+LEV terapiju.

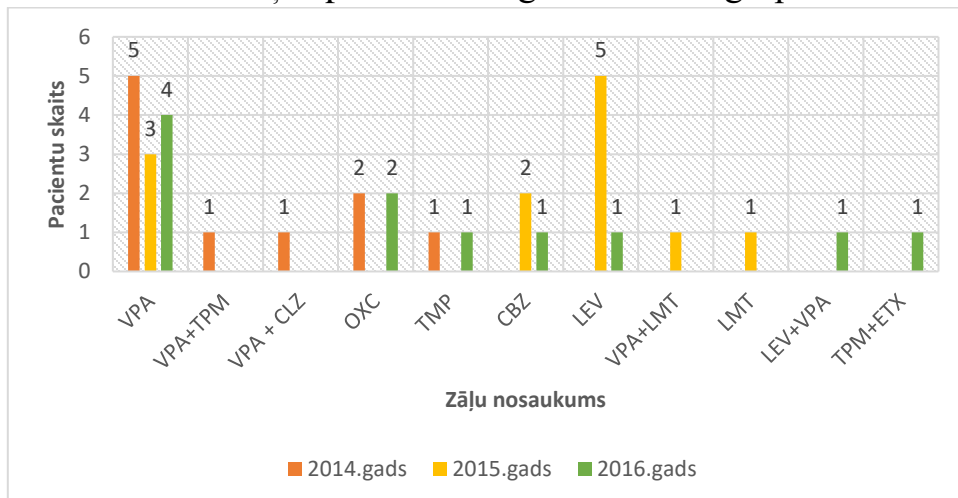
3.8. Zāļu aprīte 7 - 12 gadu vecuma grupā



3.7.att. Zāļu aprīte 7 - 12 gadu vecuma grupā. VPA – valproāts; VGB – vigabatrīns; OXC – okskarbazepīns; LEV – levetiracetams; TPM – topiramāts; CBZ – karbamazepīns; LMT – lamotrigīns; PHB – pregabalīns; GBP – gabapentīns; ETX – etosuksimīds.

BKUS arhīvā pieejamo slimības karšu analīzes rezultāti vecuma grupā 7 - 12 gadi redzami attēlā (3.7.att.) Šajā vecuma grupā, konkrētajā laika periodā, terapijas īstenošanā visbiežāk lietots VPA - 7 pacientiem 2014. un 2016.gadā un 9 pacientiem 2015. gadā. Seši pacienti 2015. gadā terapijā saņēmuši OXC, turpretī 2014. gadā to skaits bijis 2, bet 2016.gadā par vienu pacientu vairāk. Redzams, ka LEV lietošana 2014.gadā un 2016.gadā, kad tas lietots 2 un 3 pacientu terapijā, attiecīgi. 2 pacienti 2016.gadā epilepsijas terapijā lietojuši lamotrigīnu (LMT), 2 pacienti kombinēto VPA+TPM terapiju. VPA+LEV terapiju saņēmis viens pacients 2014. un 2016. gadā. Arī VPA+ etosuksimīdu (ETX), VPA+OXC vai VPA+CBZ 2015. gadā saņēmis 1 pacients, attiecīgi. Gabapentīna (GBP) un VGB terapija šai vecuma grupā īstenota viena pacienta ārstēšanā.

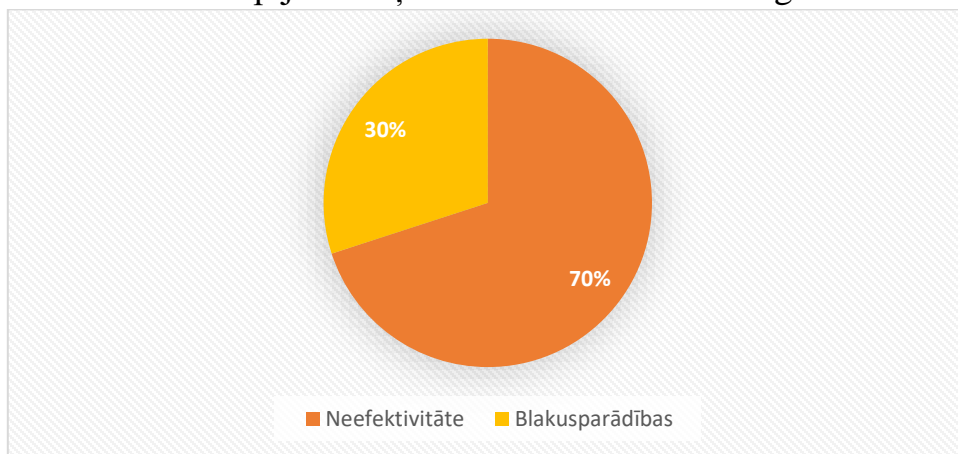
3.9. Zāļu aprīte 13 - 18 gadu vecuma grupā



3.8.att. Zāļu aprīte 13 - 18 gadu vecuma grupā. VPA – valproāts; VGB – vigabatrīns; OXC – okskarbazepīns; LEV – levetiracetams; PHB – fenobarbitāls; TMP – topiramāts; CBZ – karbamazepīns; LMT – lamotrigīns; PHB – pregabalīns; GBP – gabapentīns; ETX – etosuksimīds; CLZ – klonazepams.

Attēlā (3.8.att.) redzama zāļu lietošanas specifiku 13 - 18 gadu vecuma grupā, kur visbiežāk lietots VPA, respektīvi 11 pacientiem 2014. – 2016. gada laika periodā, kas ir 5 pacienti 2014. gadā, 4 un 3 pacienti 2016.gadā un 2015. gadā, attiecīgi. Vēl pieciem pacientiem šajā vecuma grupā nozīmēts lietot LEV 2015. gadā un 2 pacientiem CBZ. 2 pacienti 2014. un 2016. gadā lietojuši OXC. Viens pacients 2014. gadā saņēmis terapijā VPA+TPM, VPA+klonazepāmu (CLZ) vai TMP. 1 pacients 2015.gadā lamotrigīnu (LMT), tāpat arī 2016. gadā, kad kombinēto LEV+VPA vai TMP+ETX saņēmis viens pacients.

3.10. Terapijas maiņas iemesli 2014. - 2016. gadam



3.9. att. Terapijas maiņas iemesli 2014. - 2016. gadam. Neefektivitāte – terapija nav efektīva; Blakusparādības – terapijas nomaiņa blakusparādību dēļ (slikta dūša, izsitumi, caureja, miegainība, grūtības koncentrēties, grūtības atbildēt uz jautājumiem, uzmanības nenoturība un nervozitāte).

Attēls (3.9.att.) parāda attiecību starp terapijas nomaiņu izraisošajiem faktoriem laika periodā 2014. – 2016. gadam. Redzams, ka terapijas maiņa 70% gadījumu veikta terapijas neefektivitātes dēļ, respektīvi, nespējas kontrolēt epileptisku lēkmju parādīšanos, bet 30% gadījumu tas darīts blakusparādību izpausmju dēļ.

3.11. Pilotpētījuma rezultāti

Turpmākajās tabulās izklāstīti dati par iegūtajiem rezultātiem no 3 medikamentozo terapiju uzsākušo pacientu testu rezultātiem.

3.11.1.tabula

1.pacienta rezultāti veicot “Perceptuālās saskaņošanas” (*Perceptual matching*) testu

Burtu parādīšanās aizkave (ms)	Vienādi/atšķirīgi burti (AA;Ab)	Vienādi/atšķirīgi burtu izmēri (aa;AA)	RL (reakcijas laiks) pirms terapijas (ms)	Vid. RL terapijas laikā(ms)	Mēģinājumu skaits
0	Vienādi	Vienādi	827,5	827,0	8
0	Vienādi	Atšķirīgi	1018,0	1020,0	8
0	Atšķirīgi	Vienādi	1159,5	1160,0	8
0	Atšķirīgi	Atšķirīgi	1015,5	1015,5	8
2000	Vienādi	Vienādi	918,625	919,5	8
2000	Vienādi	Atšķirīgi	953,625	953,0	8
2000	Atšķirīgi	Vienādi	886,125	870,625	8
2000	Atšķirīgi	Atšķirīgi	957,625	960,0	8

3.11.2. tabula

2.pacienta rezultāti veicot “Perceptuālās saskaņošanas” (*Perceptual matching*) testu

Burtu parādīšanās aizkave (ms)	Vienādi/atšķirīgi burti (AA;Ab)	Vienādi/atšķirīgi burtu izmēri (aa;AA)	RL pirms terapijas (ms)	Vid. RL terapijas laikā(ms)	Mēģinājumu skaits
0	Vienādi	Vienādi	863,625	823	8
0	Vienādi	Atšķirīgi	892,375	763	8
0	Atšķirīgi	Vienādi	899,375	891,5	8

0	Atšķirīgi	Atšķirīgi	1183,875	1222	8
2000	Vienādi	Vienādi	902,625	891,5	8
2000	Vienādi	Atšķirīgi	761	754,5	8
2000	Atšķirīgi	Vienādi	960,25	1055	8
2000	Atšķirīgi	Atšķirīgi	861,5	836	8

3.11.3. tabula

3.pacienta rezultāti veicot “Perceptuālās saskaņošanas” (Perceptual matching) testu

Burtu parādīšanās aizkave (ms)	Vienādi/atšķirīgi burti (AA;Ab)	Vienādi/atšķirīgi burtu izmēri (aa;AA)	RL pirms terapijas (ms)	Vid. RL terapijas laikā(ms)	Mēģinājumu skaits
0	Vienādi	Vienādi	643,5	1132,125	8
0	Vienādi	Atšķirīgi	988,5	1663,875	8
0	Atšķirīgi	Vienādi	777	792,143	8
0	Atšķirīgi	Atšķirīgi	712	857,5	8
2000	Vienādi	Vienādi	736	701	8
2000	Vienādi	Atšķirīgi	811	838,625	8
2000	Atšķirīgi	Vienādi	786,5	780,875	8
2000	Atšķirīgi	Atšķirīgi	793	919,75	8

3.11.1.; 3.11.2.; 3.11.3. tabulās atspoguļoti pētījuma dalībnieku uzrādītie rezultāti, veicot “Perceptuālās saskaņošanas” testu pirms valproāta vai leveiracetama terapijas uzsākšanas un 4 un 8 nedēļas pēc tam. Veikts reakcijas laika (RL) atspoguļojums tabulā pirms terapijas un aprēķināts vidējais reakcijas laiks īstenojot terapiju. Tabulā attēlotie dati atspoguļo pacientu uzrādīto reakcijas laiku, burtiem parādoties vienlaikus vai burtiem parādoties ar 2000ms aizkavi.

3.11.4. tabula

Pacientu rezultāti veicot “Šternberga skenēšana” (Sternberg scanning) testu

Mērķa parādīšanās/neparādīšanās	Ciparu skaits kolonnā	RL pirms terapijas (ms) 1.pac.	Vid. RL terapijas laikā (ms) 1.pac.	RL pirms terapijas (ms) 2.pac.	Vid. RL terapijas laikā (ms) 2.pac.	RL pirms terapijas (ms) 3.pac.	Vid. RL terapijas laikā (ms) 3.pac.
Parādās	2	790,25	773,5	650	691,25	900	599,5
Parādās	4	976	948	949,5	925,5	925,25	863,5
Parādās	6	983,75	1032	1033	1090,25	1665,25	1011

Neparādās	2	906,25	913,5	1065,5	1023,5	1338,75	1069,5
Neparādās	4	985,25	954,5	916	921,75	1420,5	959,5
Neparādās	6	1212,25	1131,5	1005	1100,5	1555,75	872,5

3.11.4. tabula atspoguļo datus par reakcijas laika izmaiņām pacientiem veicot “Šternberga skenēšanas” testu pirms terapijas un tās laikā. Redzamas visu pētījuma dalībnieku reakcijas laika izmaiņas testa mērķa parādīšanās un neparādīšanās laikā atkarībā no ciparu kolonnas garuma.

3.11.5. tabula

Pacientu rezultāti veicot “Vizuālā mājiņa meklēšana” (*Visual search*) testu

Tips	Mērķa parādīšanās/ neparādīšanās	RL pirms terapijas (ms) 1.pac.	Vid. RL terapijas laikā (ms) 1.pac.	RL pirms terapijas (ms) 2.pac.	Vid. RL terapijas laikā (ms) 2.pac.	RL pirms terapijas (ms) 3.pac.	Vid. RL terapijas laikā (ms) 3.pac.	Mēģinājumu skaits
Vienkāršs	Parādās	875,125	865	700,125	648,5	700,125	648,5	8
Vienkāršs	Neparādās	953	919,5	610,125	614	610,125	614	8
Vienkāršs	Parādās	916,75	859,5	723	671	723	671	8
Vienkāršs	Neparādās	1800,125	1657,5	828,625	677,5	828,625	677,5	8
Vienkāršs	Parādās	1209,875	1013,5	788,875	662	788,875	662	8
Vienkāršs	Neparādās	3354,75	3037	1132,125	1195,5	1132,125	1195,5	8
Kombinēts	Parādās	834,375	814	681,875	680	681,875	680	8
Kombinēts	Neparādās	1161,75	1093	805,375	690,5	805,375	690,5	8
Kombinēts	Parādās	1838,875	1086,5	1044,75	993,5	1044,75	993,5	8
Kombinēts	Neparādās	1904,5	1686,5	844	804,5	844	804,5	8
Kombinēts	Parādās	1539,625	1490,5	969,375	935	969,375	935	8
Kombinēts	Neparādās	3980,625	3443,5	1349,125	1263,5	1349,125	1263,5	8

3.11.5. tabulā redzami iegūtie “Vizuālā mājiņa” testa rezultāti no visiem pētījuma dalībniekiem. Atspoguļots testa tips, mērķa parādīšanās vai neparādīšanās biežums un pētījuma dalībnieku reakcijas laika izmaiņas pirms terapijas un tās laikā.

3.12. Intervija ar speciālistu bērnu epilepsijas diagnostikā un ārstēšanā

Intervija ar BKUS neirologu Jurgi Strautmani, speciālistu bērnu epilepsijas diagnostikā un ārstēšanā atrodama 1. pielikumā (1. pielikums).

4. DISKUSIJA

Pētījuma rezultātā iegūtie dati parāda BKUS pacientu (vecuma grupā 0 – 18 gadiem) epilepsijas ārstēšanā veikto hospitalizāciju skaitu, to sadalījumu vecuma grupās, pielietotās diagnostikas metodes, terapiju uzsākušo pacientu skaitu, kā arī terapiju jau īstenojošo pacientu zāļu apriti 2014. – 2016. gadam. Dati liecina, ka katru gadu Bērnu klīniskās Universitātes slimnīcā tiek veiktas teju 90 bērnu hospitalizācijas. Analizējot datus par katru no gadiem atsevišķi, var secināt, ka plānveida hospitalizāciju skaits pārsniedz neatliekamo hospitalizāciju skaitu gada laikā - 56 pret 35, 47 pret 40 un 68 pret 33, kas ir dati par 2014., 2015., un 2016.gadu, attiecīgi. Ja neatliekamo hospitalizāciju skaitu sasaista ar to sadalījumu vecuma grupās, tad var secināt, ka to skaits pieaug līdz ar pacientu vecumu, respektīvi, 0 – 2 gadu vecuma grupā to skaits 2014. gadā ir 6 reizes mazāks nekā hospitalizāciju skaits 13 – 18 gadu vecuma grupā. Līdzīgu situāciju atspoguļojot arī par 2015. un 2016. gada datiem. Šo faktu varētu skaidrot ar iespējamiem epilepsijas lēkmju izsaucējiem, piemēram, skaļu mūziku, datorspēļu spēlēšanu, nepietiekamu miegu, menstruācijām (Herzog *et al.*, 2012). Šo faktu apstiprina intervijā ar bērnu neirologu J. Strautmani iegūtā informācija (*1. pielikums*), kad neirologs uzsver 12 – 18 gadu vecu pacientu dzīves ritma ietekmi un lēkmju parādīšanos, kā arī Epilepsijas Fonda interneta vietnē atrodamā informācija (EF, 2017).

Pētījuma laikā iegūta plašāka informācija par BKUS pielietotām diagnostikas metodēm epilepsijas ārstēšanā un slimības diagnostikas procesā gan plānveida, gan neatliekamu hospitalizāciju laikā, kas ir atbilstošas vadlīnijām un citiem pētījumiem (Nunes *et al.*, 2012; NICE, 2017; Moeller *et al.*, 2008). Šajā darbā var novērot, ka BKUS 2014. – 2016. gadam EEG pielietota 71% gadījumu gan neatliekamas, gan plānveida hospitalizācijas laikā, kamēr MG vien 25% gadījumu, bet tādas diagnostikas metodes, kā ECG un datortomogrāfija, kreatīna fosfokināzes noteikšana, vien 4% gadījumu. Pēc pētījuma datiem var secināt, ka terapija 2014. - 2016. gadam uzsākta 20 pacientiem, bet pēc pirmreizējas lēkmes tā nav tikusi nozīmēta 65 pacientiem. To iespējams skaidrot ar sīkāku lēkmi provocējošu faktoru izpēti, ģimenes anamnēzes, pacienta slimības vēstures analīzi, kas ārstam ļāvis pieņemt lēmumu par iespējamību medikamentozo terapiju neuzsākt, kas saskan arī J.Strautmaņa apgalvoto (*1. pielikums*), un ILAE izstrādātajiem epilepsijas diagnozes definēšanas kritērijiem. Tie ietver vismaz divas neprovocētas lēkmes ar 24 h intervālu vai vienu neprovocētu lēkmi un iespējamību atkārtoties nākotnē pēc divām neprovocētām lēkmēm turpmāko desmit gadu laikā vai epilepsijas diagnozi kā sindromu

konkrētā vecuma grupā (Fisher *et al.*, 2014). 20 pacientiem, kuriem uzsākta terapija, nozīmēta vadlīnijām atbilstoša terapija, piemēram, valproāts kā pirmās izvēles preparāts nozīmēts 9 pacientu ārstēšanā. Valproāta plašo pielietojumu un terapijas uzsākšanā vadīšanos pēc vadlīnijām (Nunes *et al.*, 2012; NICE, 2017) uzsver arī J. Strautmanis (*1. pielikums*), kā arī tas ir norādīts citos pētījumos (Coppota *et al.*, 2004). Tāpat terapija uzsākta arī ar levetiracetamu, kuru kā jaunās paaudzes medikamentu izvēlas ārstējot miokloniskas lēkmes (NICE, 2017). Kā uzsver neirologs (*1. pielikums*), topiramātu kā pirmo izvēli rekomendē pacientiem, kuriem lēkmes ir vairākas reizes dienā, parasti pusaudžiem, kas saskan ar šajā pētījumā iegūtajiem rezultātiem.

Pētījumā atspoguļota arī zāļu aprīte 2014. – 2016. gadam BKUS, respektīvi pacientu 0 - 2, 3 - 6, 7 - 12, 13 - 18 gadu vecuma grupās terapijas īstenošanā lietotie medikamenti. Redzams, ka 0 - 2 gadu vecuma grupā visplašāk lieto valproātu un vigabatrīnu, kas saskan ar literatūras datiem un vadlīnijās minēto par šajā vecuma grupā lietoto pretepilepsijas zāļu spektru (Vigevano & Cilio, 1997; Nunes *et al.*, 2012; NICE, 2017). Kā uzsver bērnu neirologs J. Strautmanis (*pielikums I*), tad vigabatrīnu pielieto vien pēc rūpīgas visu ieguvumu un risku analīzes, kas saistāms ar iespējamo redzes lauka sašaurināšanos (Vanhatalo *et al.*, 2002). Tā kā palielinot vigabatrīna devu, pieaug tā risks izraisīt redzes lauka sašaurināšanos, tad zīdaiņiem, uzsākot terapiju un tās laikā, tiek rekomendēta pārbaude ik pēc 3 mēnešiem pirmo 18 mēnešu laikā un pēc tam pārbaude ik pēc 6 mēnešiem (Sergott & Westall, 2011). Šajā vecuma grupā tiek pielietota arī ketogēnās diētas terapija. Iemesls, ka pacienti tikai šajā vecuma grupā ievēro ketogēno diētu ir vēl neizveidojušies ēšanas paradumi, ko apstiprina arī J. Strautmaņa teiktais (*1. pielikums*) un 2008. gadā veikts pētījums (Rubenstein, 2008). Ja analizē zāļu apriti par visām vecuma grupām kopumā, tad redzams, ka visplašāk tiek lietots valproāts, kas saskan ar vadlīnijās iegūstamo informāciju (NICE, 2017).

Šajā pētījumā iegūti dati arī par iemesliem, kuru dēļ notikusi terapijas maiņa laika periodā 2014. – 2016. gadam. 70% gadījumu to izraisa neefektīva lēkmju kontrole, kā rezultātā zāles tiek nomainītas vai uzsākta politerapija. Taču kā redzams, politerapija uzsākta nelielam skaitam pacientu, kas saskan ar J. Strautmaņa sacīto (*1. pielikums*), ka tā pielietojama vien tajos gadījumos, kad nenotiek efektīva lēkmju kontrole ar pirmās un otrās izvēles zālēm. 30% gadījumu tās tiek nomainītas blakusparādību dēļ, kas ietver sliktu dūšu, izsitumus, caureju, miegainību, kā arī grūtības koncentrēties, grūtības mācībās, grūtības atbildēt uz jautājumiem, uzmanības nenoturību un nervozitāti, ko apstiprina arī zāļu instrukcijās iegūstamā informācija (ZVA, 2017). Kā uzsver J. Strautmanis (*1. pielikums*), tad ir sarežģīti nodalīt zāļu izraisītās

blakusparādības no epilepsijas izraisītajām sekām, kas pierādīts arī citu autoru pētījumā (Kim *et al.*, 2007), kurā analizēta juvenīlas miokloniskas epilepsijas ietekme uz pacienta kognitīvajām spējām, tās analizējot ar neiropsiholoģisku testu palīdzību. Bieži vien zāles ir vienīgais veids kā pacientam nodrošināt pilnvērtīgas dzīves iespējas (*1. pielikums*).

Bērnu neirologs (*1. pielikums*) uzsver arī blakusparādību parādīšanās laiku, respektīvi, tās parādās jau pēc pirmo devu uzņemšanas, kas saskan ar šajā darbā veiktā pilotpētījuma datiem, kad pacients nespēja turpināt terapiju un līdz ar to arī dalību pētījumā zāļu blakusparādību dēļ. Tas attiecināms uz 4.pacientu, kurš terapijā uzsāka lietot levetiracetamu, taču jau pēc 6. devas to pārtrauca sakarā ar pieaugošu agresivitāti un uzbudināmību. Pilotpētījumā iegūti dati par 3 pacientu reakcijas laika izmaiņām, pildot “Vizuālā mājiņa meklēšanas” (*Visual search*), “Perceptuālās saskaņošanas” (*Perceptual matching*), “Šternberga skenēšanas” (*Sternberg scanning*) testus. Pilotpētījuma salīdzinoši īsais laika periods un nepieciešamā pacientu vecāku piekrišana, kas emocionālu un psiholoģiski apstākļu dēļ ir sarežģīta, kā arī pacienta iespējamās blakus diagnozes, kas apgrūtina testu veikšanas iespējas, ir iemesli, kas nav ļāvuši iegūt apjomīgākus datus. Šajā pilotpētījumā var novērot, ka epilepsijas pacientiem, lietojot valproātu un levetiracetamu, “Vizuālā mājiņa meklēšanas” testā reakcijas laiks pieaug, pacientiem atpazīstot vizuāli atšķirīgus burtus, kā arī “Šternberga skenēšanas” testa laikā reakcijas laiks palielinās, pieaugot redzamo ciparu kolonnas garumam, ko apstiprina arī literatūras dati (Posner *et al.*, 1969; Posner *et al.*, 1967). Tas var norādīt uz koncentrēšanās spēju samazināšanos. Literatūras dati rāda, ka reakcijas laiks vienkāršu uzdevumu veikšanai neatšķiras starp pacientiem, kas saņem epilepsijas terapiju, no tiem, kuri to nelieto, taču kompleksu uzdevumu veikšanai epilepsijas medikamentozo terapiju saņemošo pacientu vecuma grupā 18 – 67 gadiem, reakcijas laiks, piemēram, lietojot valproātu pieaug vidēji par 2ms (Hessen *et al.*, 2006)., kas atspoguļojas arī pilotpētījumā analizējot to pacientu datus, kuri saņēmu valproāta terapiju.

No pētījumā iegūtajiem rezultāti var secināt par epilepsijas ārstēšanu un lietotajām zālēm vecuma grupā no 0 līdz 18 gadiem. Pilotpētījuma rezultāti norāda uz nepieciešamību tālākiem un apjomīgākiem ilgtermiņa pētījumiem, lai secinātu par iespējamo zāļu ietekmi uz epilepsijas pacientiem un pacientu spēju koncentrēties (vecuma grupā 0 – 18 g.).

5. SECINĀJUMI

1. 2014. – 2016. gadam BKUS plānveidā vai neatliekami saistībā ar epileptisku lēkmi tikuši hospitalizēti 279 pacienti, no kuriem 85 tika hospitalizēti pirmreizēji, bet medikamentozo terapiju uzsākuši 20 vecumā no 0 līdz 18 gadiem.
2. 71% gadījumu 2014. – 2016. gadam plānveida vai neatliekamas hospitalizācijas laikā BKUS kā diagnostikas metode tika pielietota EEG. Intervijā BKUS neirologs Jurgis Strautmanis norāda, ka ketogēno diētu kā ārstēšanas metodi vai terapijas papildinājumu piemēro pacientiem 0 - 2 gadu vecuma grupā, ko saista ar vēl neesošiem ēšanas paradumiem.
3. BKUS arhīvā pieejamo epilepsijas pacientu slimības karšu analīze parāda, ka valproāts ir plašāk lietotās zāles 2014. - 2016. gadam pretepilepsijas terapijā pacientiem no 0 līdz 18 un, valproāts un vigabatrīns - pacientiem no 0 līdz 2 gadu vecumam. 70% gadījumu terapijas maiņas iemesls ir neefektīva lēkmju kontrole nevis zāļu blakusparādības.
4. Pilotpētījuma rezultāti norāda, ka BKUS epilepsijas pacientiem pieaug reakcijas laiks, veicot “Vizuālā mājienu meklēšanas” (*Visual search*), “Perceptuālās saskaņošanas” (*Perceptual matching*), “Šternberga skenēšanas” (*Sternberg scanning*) testus. Lai noteiktu zāļu ietekmi uz koncentrēšanās spējām, ir nepieciešami tālāki pētījumi.

6. PATEICĪBAS

Dr.pharm. **Ulrikai Beitnerei**

Dr. med. **Jolantai Pupurei**

Bērnu neirologam, speciālistam bērnu epilepsijas diagnostikā un ārstēšanā **Jūrgim Strautmanim**

BKUS Izglītības un zinātnes procesu koordinatorei **Līgai Brakmanei**

“Jaunā Gaiļezera aptieka” vadītājai **Ilonai Karjai**

7. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. **Accorsi, P., Belcastro, V., Gobbi, G., Madeddu, F.L., Pruna, D., Peruzzi, C., Striano, P., Verrotti, A.** Do pure absence seizures occur in myoclonic epilepsy of infancy? A case series. *Seizure*, 2015, vol. 24, p.8-11.
2. **Ademola, A., Philomena, A., Ogunrin Olubunmi, A.** Etiologies of epilepsy and health-seeking itinerary of patients with epilepsy in a resource poor setting: analysis of 342 Nigerian Africans. *Seizure*, 2013, vol. 22, p. 572-576.
3. **Aicardi, J., Aschauer, H., Brouwer, O., Callenbach, P., Chioza, B.A., Covanis, A., Dooley, J.M., Dulac, O., Durner, M., Eeg-Olofsson, O., Feucht, M.** Genome wide high density SNP-based linkage analysis of childhood absence epilepsy identifies a susceptibility locus on chromosome 3p23-p14. *Epilepsy research*, 2009, vol. 87, p.247-255.
4. **Al-Banji, M.H., Zahr, D.K. and Jan, M.M.** Lennox-Gastaut syndrome: Management update. *Neurosciences*, 2015, vol. 20, p.207.
5. American Epilepsy Society. 2016. [Tiešsaiste]. – [atsauce 5.11.16]. Pieejams: https://www.aesnet.org/clinical_resources/faqs#Two
6. **Annegers, J.F., Hauser, W.A., Ottman, R., Risch, N., Susser, M.** Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Annals of neurology*, 1996, vol. 39, p. 442-449.
7. **Annesi, F., Gambardella, A., Michelucci, R., Bianchi, A., Marini, C., Canevini, M.P., Capovilla, G., Elia, M., Buti, D., Chifari, R. and Striano, P.** Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 2007, vol. 48, p.1686-1690.
8. **Appleton, R.E., Peters, A.C.B., Mumford, J.P. and Shaw, D.E.** Randomised, Placebo-Controlled Study of Vigabatrin as First-Line Treatment of Infantile Spasms. *Epilepsia*, 1999, vol. 40, p.1627-1633.
9. **Arroyo, S., Anhut, H., Kugler, A.R., Lee, C.M., Knapp, L.E., Garofalo, E.A. and Messmer, S.** Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-Response Study in Adults with Partial Seizures. *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p.20-27.
10. **Barkovich, A.J., Berkovic, S.F., Cascino, G.D., Chiron, C., Duncan, J.S., Gadian, D.G., Jackson, G.D., Kuzniecky, R.I., McLachlan, R.S., Meencke, H.J. and Palmieri, A.** Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1997, vol. 38, p.1255-1256.

11. **Baulac, M., Brodie, M.J., Patten, A., Segieth, J. and Giorgi, L.** Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*, 2012, vol. 11, p.579-588.
12. **Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D.C., Malmgren, K., Sander, J.W., Tomson, T. and Hauser, W.A.** Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 2010, vol. 51, p.671-675.
13. **Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D.C., Malmgren, K., Sander, J.W., Tomson, T. and Hauser, W.A.** Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 2010, vol. 51, p.671-675.
14. **Beghi, M., Beghi, E., Cornaggia, C.M. and Gobbi, G.** Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, p.107-110.
15. **Bergqvist, A.G., Schall, J.I., Gallagher, P.R., Cnaan, A. and Stallings, V.A.,** Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*, 2005, vol. 46, p.1810-1819.
16. **Berkovic, S.F., Harkin, L.A., Marini, C., Mulley, J.C., Scheffer, I.E., Wallace, R.H.** Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABAA receptor mutation. *Brain*, 2003, vol. 126, p. 230-240.
17. **Bhattacharyya, S., Morrison, P.D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., Nosarti, C., MO'Carroll, C., Seal, M., Allen, P. and Mehta, M.A.** Opposite effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 2010, vol. 35, p.764-774.
18. **Bootsma, H.P.R., Aldenkamp, A.P., Diepman, L., Hulsman, J., Lambrechts, D., Leenen, L., Majoie, M., Schellekens, A. and De Krom, M.** The effect of antiepileptic drugs on cognition: patient perceived cognitive problems of topiramate versus levetiracetam in clinical practice. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, p.24-27.
19. **Bough, K.J. and Rho, J.M.** Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 2007, vol. 48, p.43-58.
20. **Buggy, Y., Layton, D., Fogg, C. and Shakir, S.A.** Safety profile of oxcarbazepine: Results from a prescription-event monitoring study. *Epilepsia*, 2010, vol. 51, p.818-829.
21. **Calleja, S., Salas-Puig, J., Ribacoba, R. and Lahoz, C.H.** Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure*, 2001, vol. 10, p.424-427.

22. **Canavese, C., Morellini, V., Lazzarich, E., Brustia, M., Quaglia, M. and Stratta, P.** Seizures and renal failure: is there a link?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005, vol. 20, p.2855-2857.
23. **Chamberlain, J.M., Okada, P., Holsti, M., Mahajan, P., Brown, K.M., Vance, C., Gonzalez, V., Lichenstein, R., Stanley, R., Brousseau, D.C. and Grubenhoff, J.** Lorazepam vs diazepam for pediatric status epilepticus: a randomized clinical trial. *Jama*, 2014, vol. 311, p.1652-1660.
24. **Chang, C.Y., Challa, C.K., Shah, J. and Eloy, J.D.** Gabapentin in acute postoperative pain management. *BioMed research international*, 2014.
25. **Chateauvieux, S., Morceau, F., Dicato, M. and Diederich, M.** Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *BioMed Research International*, 2010.
26. **Chow, K.M., Kwan, B.C.H. and Szeto, C.C.** Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *Journal of the National Medical Association*, 2004, vol. 96, p.1305.
27. **Chung, S., Wang, N. and Hank, N.,** Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2007, vol. 16, p.296-304.
28. **Coppola, G., Auricchio, G., Federico, R., Carotenuto, M. and Pascotto, A.** Lamotrigine versus Valproic Acid as First-line Monotherapy in Newly Diagnosed Typical Absence Seizures: An Open-label, Randomized, Parallel-group Study. *Epilepsia*, 2004, vol. 45, p.1049-1053.
29. **Corbin, Lucie, and Josette Marquer.** Individual differences in Sternberg's memory scanning task. *Acta psychologica*, 2009, vol. 131, p. 153-162.
30. **Cross, J.H.** Epilepsy in the WHO European region: fostering epilepsy care in Europe. *Epilepsia*, 2011, vol. 52, p.187-188.
31. **De Liso, P., Vigevano, F., Specchio, N., De Palma, L., Bonanni, P., Osanni, E., Coppola, G., Parisi, P., Grosso, S., Verrotti, A. and Spalice, A.** Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies—An Italian observational multicenter study. *Epilepsy Research*, 2016, vol. 127, p.93-100.
32. **Delanty, N., Jones, J. and Tonner, F.** Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: Open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia*, 2012, vol. 53, p.111-119.
33. **Delgado-Escueta, A.V.** Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy currents*, 2007, vol. 7, p.61-67.

34. **Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F. and Wong, M.** Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*, 2016, vol. 15, p.270-278.
35. **Dodgson, S.J., Shank, R.P. and Maryanoff, B.E.** Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia*, 2000, vol. 41, p.35-39.
36. **Donati, F., Gobbi, G., Campistol, J., Rapatz, G., Daehler, M., Sturm, Y., Aldenkamp, A.P. and Oxcarbazepine Cognitive Study Group.** The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. *Seizure*, 2007, vol. 16, p.670-679.
37. **Englot, D.J., Hassnain, K.H., Rolston, J.D., Harward, S.C., Sinha, S.R. and Haglund, M.M.,** Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy & Behavior*, 2017, vol. 66, p.4-9.
38. Epilepsy Foundation. 2017. [Tiešsaiste]. – [atsauce 25.04.17]. Pieejams: <http://www.epilepsy.com/learn/triggers-seizures>
39. Epilepsy Foundation. Idiopathic Generalized Epilepsies, 2016. [tiešsaiste]. – [atsauce 25.10.16]. Pieejams: <http://www.epilepsy.com/information/professionals/about-epilepsy-seizures/idiopathic-generalized-epilepsies>
40. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2016. [tiešsaiste]. – [atsauce 22.10.16]. Pieejams: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf
41. **Falip, M., Carreno, M., Amaro, S., Donaire, A., Delgado, R., Toledo, M. and Maestro, I.** Use of levetiracetam in hospitalized patients. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, p.2186-2188.
42. **Fink, K., Meder, W., Dooley, D.J. and Göthert, M.** Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. *British journal of pharmacology*, 2000, vol. 130, p.900-906.
43. **Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M. and Hesdorffer, D.C.** ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, vol. 55, pp.475-482.
44. **French, J. and Arrigo, C.** Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia*, 2005, vol. 46, p.324-326.

45. **French, J., Kwan, P., Fakhoury, T., Pitman, V., DuBrava, S., Knapp, L. and Yurkewicz, L.** Pregabalin monotherapy in patients with partial-onset seizures A historical-controlled trial. *Neurology*, 2014, vol. 82, p.590-597.
46. **French, J.A., Kanner, A.M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C.L., Theodore, W.H., Bazil, C., Stern, J., Schachter, S.C. and Bergen, D.** Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2004, vol. 62, p.1252-1260.
47. **Gillham, R.A., Williams, N., Wiedmann, K., Butler, E., Larkin, J.G. and Brodie, M.J.** Concentration-effect relationships with carbamazepine and its epoxide on psychomotor and cognitive function in epileptic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1988, vol. 51, p.929-933.
48. **Gilliam, F.G., Veloso, F., Bomhof, M.A.M., Gazda, S.K., Biton, V., Ter Bruggen, J.P., Neto, W., Bailey, C., Pledger, G., Wu, S.C. and Topiramate EPMN 104 Study Group.** A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*, 2003, vol. 60, p.196-202.
49. **Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C., Kälviäinen, R., Mattson, R., French, J.A., Perucca, E. and Tomson, T.** Updated ILAE evidence trial of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013, vol. 54, p.551-563.
50. **Glauser, T.A., Cnaan, A., Shinnar, S., Hirtz, D.G., Dlugos, D., Masur, D., Clark, P.O., Capparelli, E.V. and Adamson, P.C.** Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 2010, vol. 362, p.790-799.
51. **Glauser, T.A., Cnaan, A., Shinnar, S., Hirtz, D.G., Dlugos, D., Masur, D., Clark, P.O., Capparelli, E.V. and Adamson, P.C.** Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 2010, vol. 362, p.790-799.
52. **Gonzalez-Martinez, J., Bulacio, J., Alexopoulos, A., Jehi, L., Bingaman, W. and Najm, I.** Stereoelectroencephalography in the “difficult to localize” refractory focal epilepsy: early experience from a North American epilepsy center. *Epilepsia*, 2013, vol. 54, p.323-330.

53. **Gryder, D.S. and Rogawski, M.A.** Selective antagonism of GluR5 kainate-receptor-mediated synaptic currents by topiramate in rat basolateral amygdala neurons. *Journal of Neuroscience*, 2003, vol. 23, p.7069-7074.
54. **Guerrini, R., Rosati, A., Segieth, J., Pellacani, S., Bradshaw, K. and Giorgi, L.** A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia*, 2013, vol. 54, p.1473-1480.
55. **Herzog, A.G., Fowler, K.M., Smithson, S.D., Kalayjian, L.A., Heck, C.N., Sperling, M.R., Liporace, J.D., Harden, C.L., Dworetzky, B.A., Pennell, P.B. and Massaro, J.M.** Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy A randomized clinical trial. *Neurology*, 2012, vol. 78, p. 1959-1966.
56. **Hesdorffer, D.C., Benn, E.K., Cascino, G.D. and Hauser, W.A.** Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*, 2009, vol. 50, p.1102-1108.
57. **Hessen, E., Lossius, M.I., Reinvang, I. and Gjerstad, L.** Influence of Major Antiepileptic Drugs on Attention, Reaction Time, and Speed of Information Processing: Results from a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Withdrawal Study of Seizure-free Epilepsy Patients Receiving Monotherapy. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, p.2038-2045.
58. **Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Perez¹⁰, E.R., Scheffer¹¹, I.E., Zuberi¹², S.M., Rohmer, U.F. and Fisher, R.S.** *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy*, 2016.
59. **Hsieh, D.T. and Thiele, E.A.** Efficacy and safety of rufinamide in pediatric epilepsy. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2013, vol. 6, p.189-198.
60. **Huang, C.W., Pai, M.C. and Tsai, J.J.** Comparative cognitive effects of levetiracetam and topiramate in intractable epilepsy. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2008, vol. 62, p.548-553.
61. **Yamauchi, T., Kaneko, S., Yagi, K. and Sase, S.** Treatment of partial seizures with gabapentin: Double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2006, vol. 60, p.507-515.
62. **Jana, S., Chakravarty, C., Taraphder, A. and Ramasubban, S.** Successful use of sustained low efficiency dialysis in a case of severe phenobarbital poisoning. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 2014, vol. 18, p.530.

63. **Kim, D.W., Gu, N., Jang, I.J., Chu, K., Yu, K.S., Cho, J.Y., Yoon, S.H., Kim, H.S., Oh, J. and Lee, S.K.** Efficacy, tolerability, and pharmacokinetics of oxcarbazepine oral loading in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2012, vol. 53, p.e9-e12.
64. **Kim, S.Y., Hwang, Y.H., Lee, H.W., Suh, C.K., Kwon, S.H. and Park, S.P.** Cognitive impairment in juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*, 2007, vol. 3, p.86-92.
65. **Klein, P., Schiemann, J., Sperling, M.R., Whitesides, J., Liang, W., Stalvey, T., Brandt, C. and Kwan, P.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2015, vol. 56, p.1890-1898.
66. **Kossoff, E.H. and Dorward, J.L.** The modified Atkins diet. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, p.37-41.
67. **Kossoff, E.H., Zupec-Kania, B.A., Amark, P.E., Ballaban-Gil, K.R., Christina Bergqvist, A.G., Blackford, R., Buchhalter, J.R., Caraballo, R.H., Helen Cross, J., Dahlin, M.G. and Donner, E.J.** Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 2009, vol. 50, p.304-317.
68. **Krahl, S.E., Clark, K.B., Smith, D.C. and Browning, R.A.** Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 1998, vol. 39, p.709-714.
69. **Krauss, G.L., Perucca, E., Ben-Menachem, E., Kwan, P., Shih, J.J., Squillacote, D., Yang, H., Gee, M., Zhu, J. and Laurenza, A.** Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: Interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia*, 2013, vol. 54, p.126-134.
70. **Krumholz, A., Wiebe, S., Gronseth, G.S., Gloss, D.S., Sanchez, A.M., Kabir, A.A., Liferidge, A.T., Martello, J.P., Kanner, A.M., Shinnar, S. and Hopp, J.L.** Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 2015, vol. 84, p.1705-1713.
71. **Kwan, P. and Brodie, M.J.** Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*, 2001, vol. 42, p.1255-1260.
72. **Lee, B.I., Yi, S., Hong, S.B., Kim, M.K., Lee, S.A., Lee, S.K., Shin, D.J., Kim, J.M., Song, H.K., Heo, K. and Lowe, W.** Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose

- schedule in refractory partial epilepsies: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia*, 2009, vol. 50, p.464-474.
73. **Lee, C.Y., Fu, W.M., Chen, C.C., Su, M.J. and Liou, H.H.** Lamotrigine inhibits postsynaptic AMPA receptor and glutamate release in the dentate gyrus. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, p.888-897.
74. **Legriél, S., Pico, F., Tran-Dinh, Y.R., Lemiale, V., Bedos, J.P., Resche-Rigon, M. and Cariou, A.** Neuroprotective effect of therapeutic hypothermia versus standard care alone after convulsive status epilepticus: protocol of the multicentre randomised controlled trial HYBERNATUS. *Annals of Intensive Care*, 2016, vol. 61, p.1-10.
75. **Levisohn, P.M., Mintz, M., Hunter, S.J., Yang, H. and Jones, J.** Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: A randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*, 2009, vol. 50, p.2377-2389.
76. **Liu, W.C., Mosier, K., Kalnin, A.J. and Marks, D.** BOLD fMRI activation induced by vagus nerve stimulation in seizure patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2003, vol. 74, p.811-813.
77. **Lynch, B.A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S.M., Matagne, A. and Fuks, B.** The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, vol. 101, p.9861-9866.
78. **Marino, S.E., Birnbaum, A.K., Leppik, I.E., Conway, J.M., Musib, L.C., Brundage, R.C., Ramsay, R.E., Pennell, P.B., White, J.R., Gross, C.R. and Rarick, J.O.** Steady-State Carbamazepine Pharmacokinetics Following Oral and Stable-Labeled Intravenous Administration in Epilepsy Patients: Effects of Race and Sex. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, vol. 91, p.483-488.
79. **McIntosh, A.M., Kalnins, R.M., Mitchell, L.A., Fabinyi, G.C., Briellmann, R.S. and Berkovic, S.F.** Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*, 2004, vol. 127, p.2018-2030.
80. **Mckee, P.** Treating refractory epilepsy with tiagabine: clinical experience. *Seizure*, 2004, vol. 137, p.478-480.
81. **Mercimek-Mahmutoglu, S., Sidky, S., Hyland, K., Patel, J., Donner, E.J., Logan, W., Mendoza-Londono, R., Moharir, M., Raiman, J., Schulze, A. and Siriwardena, K.** Prevalence of inherited neurotransmitter disorders in patients with movement disorders and epilepsy: a retrospective cohort study. *Orphanet journal of rare diseases*, 2015, vol. 10, p.12.

82. **Moeller, F., Siebner, H.R., Wolff, S., Muhle, H., Granert, O., Jansen, O., Stephani, U. and Siniatchkin, M.** Simultaneous EEG-fMRI in drug-naive children with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, p.1510-1519.
83. **Moya, A., Sutton, R., Ammirati, F., Blanc, J.J., Brignole, M., Dahm, J.B., Deharo, J.C., Gajek, J., Gjesdal, K., Krahn, A. and Massin, M.** Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *European heart journal*, 2009, vol. 30, p.2631-2671.
84. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. [tiešsaiste]. – [atsauce 10.03.17]. Pieejams: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#pharmacological-treatment>
85. **Neal, E.G., Chaffe, H., Schwartz, R.H., Lawson, M.S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., Whitney, A. and Cross, J.H.** A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2009, vol. 50, p.1109-1117.
86. NeuroBehavioral Systems. 2016. [Tiešsaiste]. – [atsauce 4.12.16]. Pieejams: https://www.neurobs.com/menu_other/about
87. **Nunes, V.D., Sawyer, L., Neilson, J., Sarri, G. and Cross, J.H.** Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *Bmj*, 2012, vol 344, p.e281-e281.
88. **Oka, E., Ohtsuka, Y., Yoshinaga, H., Murakami, N., Kobayashi, K. and Ogino, T.** Prevalence of Childhood Epilepsy and Distribution of Epileptic Syndromes: A Population-based Survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, p.626-630.
89. **Park, S.P., Kim, S.Y., Hwang, Y.H., Lee, H.W., Suh, C.K. and Kwon, S.H.** Long-term efficacy and safety of zonisamide monotherapy in epilepsy patients. *Journal of Clinical Neurology*, 2007, vol. 3, p.175-180.
90. **Pina-Garza, J.E., Espinoza, R., Nordli, D., Bennett, D.A., Spirito, S., Stites, T.E., Tang, D. and Sturm, Y.** Oxcarbazepine adjunctive therapy in infants and young children with partial seizures. *Neurology*, 2005, vol. 65, p.1370-1375.
91. **Piña-Garza, J.E., Nordli Jr, D.R., Rating, D., Yang, H., Schiemann-Delgado, J. and Duncan, B.** Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*, 2009, vol. 50, p.1141-1149.
92. **Posner, M.I., Boies, S.J., Eichelman, W.H. and Taylor, R.L.,.** Retention of visual and name codes of single letters. *Journal of experimental psychology*, 1969, vol. 79, p.1.

93. **Posner, Michael I., and Steven W. Keele.** Decay of visual information from a single letter. *Science* 158.3797, 1967, vol. 137-139.
94. **Ring, H.A., White, S., Costa, D.C., Pottinger, R., Dick, J.P.R., Koeze, T. and Sutcliffe, J.** A SPECT study of the effect of vagal nerve stimulation on thalamic activity in patients with epilepsy. *Seizure*, 2000, vol. 9, p.380-384.
95. **Ryberg, E., Larsson, N., Sjögren, S., Hjorth, S., Hermansson, N.O., Leonova, J., Elebring, T., Nilsson, K., Drmota, T. and Greasley, P.J.** The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British journal of pharmacology*, 2007, vol. 152, p.1092-1101.
96. **Rogawski, M.A.** Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents*, 2011, vol. 11, p.56-63.
97. **Rostand, S.G., Brunzell, J.D., Cannon, R.O. and Victor, R.G.** Cardiovascular complications in renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1991, vol. 2, p.1053-1062.
98. **Rubenstein, J.E.** Use of the ketogenic diet in neonates and infants. *Epilepsia*, 2008, vol. 49, p.30-32.
99. **Safe, A.F.** Thyrotoxiccrisis presentingas status epilepticus. *Postgrad Med* 1990, vol. 66, p.150-152.
100. **San juan Orta, D., Chiappa, K.H., Quiroz, A.Z., Costello, D.J. and Cole, A.J.** Prognostic implications of periodic epileptiform discharges. *Archives of neurology*, 2009, vol. 66, p.985-991.
101. **Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L. and Nordli, D.R.** ILAE classification of the epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017.
102. **Sergott, R. C., & Westall, C. A.** Primer on visual field testing, electroretinography, and other visual assessments for patients treated with vigabatrin. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2011, vol. 124, p. 48-56.
103. **Sherifa, A., Rageh, T.A. and Yaser, B.** Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2009, vol. 5, p.527-533.
104. **Shih, J.J., Tatum, W.O. and Rudzinski, L.A.** New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. *Therapeutics and clinical risk management*, 2013, vol. 9, p.285.
105. **Shorvon, S.D.** The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 2011, vol. 52, p.1052-1057.

106. **Shukla, G., Bhatia, M., Vivekanandhan, S., Gupta, N., Tripathi, M., Srivastava, A., Pandey, R.M. and Jain, S.** Serum prolactin levels for differentiation of nonepileptic versus true seizures: limited utility. *Epilepsy & Behavior*, 2004, vol. 5, p.517-521.
107. **Smith, S.J.M.** EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2005, vol. 76, p.2-7.
108. **Sperling, M.R., Abou-Khalil, B., Harvey, J., Rogin, J.B., Biraben, A., Galimberti, C.A., Kowacs, P.A., Hong, S.B., Cheng, H., Blum, D. and Nunes, T.** Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2015, vol. 56, p.244-253.
109. **St, L., Erik, K., Rosenfeld, W.E. and Bramley, T.** Antiepileptic drug monotherapy: the initial approach in epilepsy management. *Current neuropharmacology*, 2009, vol. 7, p.77-82.
110. **Sternberg, S.** High-speed scanning in human memory. *Science*, 1966, vol. 153, p. 652-654.
111. **Tolbert, D., Cloyd, J., Biton, V., Bekersky, I., Walzer, M., Wesche, D., Drummond, R. and Lee, D.** Bioequivalence of oral and intravenous carbamazepine formulations in adult patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2015, vol. 56, p.915-923.
112. **Treiman, D.M.** GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 2001, vol. 42, p.8-12.
113. **Treisman, Anne M., and Garry Gelade.** A feature-integration theory of attention. *Cognitive psychology*, 1980, vol. 12, p 97-136.
114. **Van Donselaar, C.A., Stroink, H. and Arts, W.F.** How confident are we of the diagnosis of epilepsy?. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, p.9-13.
115. **Vanhatalo, S., Nousiainen, I., Eriksson, K., Rantala, H., Vainionpää, L., Mustonen, K., Äärimala, T., Alen, R., Aine, M.R., Byring, R. and Hirvasniemi, A.** Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia*, 2002, vol. 43, p.748-756.
116. **Vierck, E., Cauley, R., Kugler, S.L., Mandelbaum, D.E., Pal, D.K. and Durner, M.** Polyspike and waves do not predict generalized tonic-clonic seizures in childhood absence epilepsy. *Journal of child neurology*, 2010, vol. 25, p.475 - 481.
117. **Vigevano, P. and Cilio, M.R.** Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*, 1997, vol. 38, p.1270-1274.
118. **Vlaskamp, D.R., Rump, P., Callenbach, P.M., Vos, Y.J., Sikkema-Raddatz, B., van Ravenswaaij-Arts, C.M. and Brouwer, O.F.** Haploinsufficiency of the STX1B gene is associated with myoclonic astatic epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016, vol. 20, p. 489-492.

119. **Wang, Y., Wang, D. and Guo, D.** Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients. *Journal of translational medicine*, 2015, vol. 13, p.378.
120. **Warshavsky, A., Eilam, A. and Gilad, R.** Lamotrigine as monotherapy in clinical practice: efficacy of various dosages in epilepsy. *Brain and behavior*, 2015.
121. **White, H.S., Brown, S.D., Woodhead, J.H., Skeen, G.A. and Wolf, H.H.** Topiramate Modulates GABA-Evoked Currents in Murine Cortical Neurons by a Nonbenzodiazepine Mechanism. *Epilepsia*, 2000, vol. 41, p.17-20.
122. **Wiebe, S., Blume, W.T., Girvin, J.P. and Eliasziw, M.** A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 2001, vol. 345, p.311-318.
123. **Wiesmann, U.C. and Baker, G.A.** Self-reported feelings of anger and aggression towards others in patients on levetiracetam: data from the UK antiepileptic drug register. *BMJ open*, 2013, vol. 3, p.e002564.
124. World Health Organisation. Epilepsy. 2016. [Tiešsaiste]. – [atsauce 30.10.16]. Pieejams: [\(http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/)
125. **Zanelati, T.V., Biojone, C., Moreira, F.A., Guimaraes, F.S. and Joca, S.R.** Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *British journal of pharmacology*, 2010, vol. 159, p.122-128.
126. **Zanzmera, P., Menon, R.N., Karkare, K., Soni, H., Jagtap, S., Radhakrishnan, A.,** Epilepsy with myoclonic absences: Electroclinical characteristics in a distinctive pediatric epilepsy phenotype. *Epilepsy & Behavior*, 2016, vol. 64, p. 242-247.
127. Zāļu valsts aģentūra. Latvijas Zāļu reģistrs. 2017 [tiešsaiste]. – [atsauce 20.01.17]. Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/?id=377&sa=377&top=112>

8. PIELIKUMI

1.pielikums

Intervija ar BKUS neirologu un bērnu epilepsijas diagnostikas speciālistu

Jurģi Strautmani

1.Cik pacientiem (*vidēji*) mēnesī, gadā, tiek pirmreizēji diagnosticēta epilepsija?

Latvijā šāda reģistra nav, kopumā šādi ir vairāki bērni, bet konkrētu ciparu nav. Bērnu atved vecāki ar ģimenes ārsta nosūtījumu, vai ievēd ārstā palīdzība. Kopumā daudz pārsvarā no neatliekamās palīdzības. Parasti ar aizdomām par epilēkmi.

2.Kā Jūs izvērtējat vai piemērot medikamentozo terapiju vai tomēr ne?

Izrunājot ar pacientu. Ja viņam ir pieņemami ka lēkmes būs 1 – 2 reizes mēnesī, bez traumatisma, tad zāles nenozīmē. Ja pacients to nepieņem, tad uzsākam terapiju. Izvērtējam slimības vēsturi, ģimenes anamnēzi, iespējamus triggerus, piemēram spilgtu gaismu un pusaudžiem rekomendējam nespēlēt datorspēles un ievērot diennakts ritmu. Zāles nav dogma un pašmērķis.

3. Kam nozīmē uzsākt ketogēnās diētas īstenošanu? (*slimības vēsturēs tie parasti ir bērni no 0-2 gadu vecumam*)

Ketogēnā diēta nav pirmās izvēles ārstēšana. To nozīmē mazajiem pacientiem, bet pirms tam jau ir mēģinātas vairākas zāļu terapijas. Pusaudžiem to rekomendē retāk, jo ne visi uz to var saņemties. Tas ir sarežģīti. Ir jau izveidojušies ēšanas paradumi. Diēta strādā tikai tad, ja to ievēro 100%, ja ir kaut 1 pārkāpums, piemēram, apēsta 1 bulciņa, var veidoties lēkme. Tā ir nopietna ārstēšana ar blaknēm. Manā praksē ir tikai 2 meitenes, kas pusaudžu vecumā uz to saņēmušās.

4.Kāds ir Jūsu viedoklis par tādām ārstēšanas metodēm, kā piemēram, kanabinoīdiem un Atkinsa diētu?

Atkinsa diēta ir ketogēnas diētas paveids ar gandrīz tikpat lielu efektivitāti kā ketoģenajai diētai, taču mazliet lielāku brīvību. Atļauti tikai produkti ar zemu tauku indeksu. Kanabinoīdi ir medikamentozā terapija.

5.Kas tiek ņemts vērā izvēloties pirmreizējas pretepilepsijas zāles bērnam?

Vadāties pēc vadlīnijām pie konkrētām lēkmēm. Katram veidam ir sava prognoze un ārstēšana. Ir pirmās, otrās un trešās izvēles preparāti. Taču vienmēr atceramies, ka pacients katrs ir individuāls.

6.Kas ir biežākās sūdzības no pacientu un vecāku puses terapijas laikā (agresivitāte jau terapijas pirmajā nedēļā?)

Visām efektīvām zālēm ir blaknes. Miegainība. Katram medikamentam savas blaknes, uzvedības izmaiņas, uzbudināmība, izsitumi. Var būt arī tā, ka blaknes parādās jau pēc pirmajām devām.

7.Vai piekrītat apgalvojumam, ka jaunākie pretepilepsijas līdzekļi atstāj daudz nopietnākas kognitīvās blakus parādības nekā vecākas paaudzes?

Pilnīgi nepiekrītu. Tas saistāms, ar to, ka vecākiem medikamentiem ir daudz sliktākas kvalitātes pētījumu, piemēram fenobarbitālam. Tam nav kvalitatīvu blakņu pētījumu. Regulējošās institūcijas parasti pirms ievieš jaunākās zāles tirgū, liek veikt kognitīvo blakņu testu. Efektivitāte jaunākiem preparātiem neatšķiras. Atšķiras panesamība. Liels izrāviens bija 90. gados, bet tika konstatēts, ka efektivitāte neatšķiras. Ne viss, kas ir jauns nozīmē, ka tas ir labāks par veco. Ir grūti kaut ko jaunu izstrādāt, ja tas neko jaunu nepiedāvā. Farmācijas industrija piebremzējusi jaunu zāļu ieviešanu, jo tie neko jaunu nepiedāvā terapijas ziņā.

8.Vigabatrins tikai 0-2 gadu vecuma grupā, kāpēc ne, piemēram, valproāts?

Vigabatrīnam ir nozīmīga blakne – redzes lauka sašaurināšanās, bet tā kā tas ir ļoti efektīvs pie mazu bērnu smagām epilepsijām – Vesta sindroma, tad tas ir plaši lietots. Ja lēkmes nenovērsīsim jau sākotnēji, tad bērna garīgās attīstība tiks neatgriezeniski ietekmēta, tāpēc šādos gadījumos vigabarīns tiek atļauts. Izvērtē ieguvumus pret riskiem. Vigabatrīna ieviešana tirgū ir labs piemērs, kā strādā farmakovigilances sistēma, jo atklāta redzes lauka sašaurināšanos izraisīta blakne, kas ierobežojusi tā lietošanu, kas, protams, strādā pacienta interesēs.

9.Vai piekrītat, ka topiramāta atstātās kognitīvās blaknes ir devas atkarīgas?

Jebkuru preparātu devu palielinot, pieaug blakņu risks. Topiramāts ir viens no tiem, kas izraisa visvairāk kognitīvo blakņu. Pats savā praksē reti rekomendēju. Parasti izvēlas pie smagas epilepsijas. Parasti novēro grūtības virknē vārdus, bet ja pacientam ir 5 – 7 lēkmes dienā, tad nākas ķerties pie agresīvas terapijas. Praksē novērojam, ka tas parasti ir pusaudžu vecumā.

Augstas devas un politerapija ir riska faktors, taču tas viss ir individuāli vērtējams. Nedodam zāles tāpat vien.

10. Vai piekrītat, ka levitiracetams izraisa izteiktas agresivitātes atceršanās un uzmanības grūtības?

Levitiracetams izraisa agresivitāti jau pēc pirmajām devām. Tas tā var būt, taču iespējams tas pēc 2 – 3 nedēļām pāries. Ja tas pacientam vai līdzilvēkiem, kļūst nepieņemami, mainām terapiju.

11. Kas ir biežākais iemesls zāļu terapijas nomaiņai? (*kognitīvas blaknes, izmaksas utt.*)?

Ja blaknes ir nepieņemamas, tad mainām terapiju. Izmaksas to mazliet ietekmē, jo ne visas jaunākās zāles valsts kompensē. Parasti pacienti paši pērk. Izmaksas reti ir izšķirošas. Lai pārliecinātos ir jālieto. Parasti no terapijas atsakās pacienti no antisociālām ģimenēm, kur vecākiem nav autoritātes. Motivācijai mēģināt sev palīdzēt ir jābūt. Klejotājnerva stimulācijas ietekmē lēkmes izzūd 5 -10% pacientiem. Latvijā šo procedūru neveic. ASV ir aprēķināts, ka tas ir izmaksu efektīvi, mēs arī par to cīnāmies, taču jāatceras, ka tā nav brīnummetode. Vienīgā metode, kas var izārstēt, ir ķirurģija. Lielākai daļai epilepsijas ir laba prognoze. Parasti pāriet pēc 4 -5 gadiem. Mēs parasti iedrošinām, ka medikamenti šobrīd ir vajadzīgi. 70 – 80% pacientu atbrīvojas no lēkmēm lietojot zāles pie labvēlīgas prognozes. Protams arī ķirurģija ir svara kausi. Ķirurģijas laikā tomēr tiek likvidēta smadzeņu daļa, nevar aizmirst, ka mums nav lieku smadzeņu daļu. Jo agrīnāk šo procedūru veic, jo mazāk risku. Jāatceras, ka epilepsija pati par sevi jau rada kognitīvas blaknes un reizēm tikai medikamenti var palīdzēt saglabāt dzīves kvalitāti. Pretepilepsijas zāļu lietošana var uzlabot kognitīvo funkciju. Var būt tā, ka cilvēks dēļ epilepsijas pārstāj runāt, taču to veiksmīgi ārstējot var mainīt. Katrs cilvēks ir individuāls. Tas nav viennozīmīgi, ka visas epilepsijas zāles ir kognitīvu blakņu izraisošas.

Anketa bērniem pirms testu veikšanas

Sveiks/a!

Aicinām Tevi atbildēt uz **6** jautājumiem!

1. Cik Tev ir gadu? _____
2. Dzimums: 1) sieviešu 2) vīriešu
3. Kāda ir Tava šī brīža pašsajūta?
 - Ļoti laba
 - Laba
 - Esmu noguris
 - Slikta
4. Vai šodien labi izgulējies?
 - Jā
 - Nē
5. Vai šobrīd jūties paēdis?
 - Jā
 - Nē
6. Kad Tev pēdējo reizi bija epilepsijas lēkme?
 - Šodien
 - Šonedēļ
 - Šomēnes
7. Vai ikdienā lieto zāles kādas slimības ārstēšanai?
 - Jā
 - Nē

Ja lieto, lūdzu, uzraksti kādas _____

Paldies!

Anketa vecākiem pirms pētījuma

Labdien!

Aicinām Jūs piedalīties pētījumā, ko veic Latvijas Universitātes (LU) Medicīnas fakultāte sadarbībā ar Bērnu klīniskās universitātes slimnīcu (BKUS). Pētījuma mērķis ir ar sekot līdzī Jūsu bērna pašsajūtai un koncentrēšanās spējām, lai sekotu līdzī zāļu terapijas efektivitātei. Koncentrēšanās spējas tiks mērītas ar trīs uzmanības testu palīdzību, kuras izpildāmas uz planšetes. Pētījuma dati ir konfidenciāli.

1. Bērna dzimšanas dati:

2. Kad Jūsu bērnam diagnosticēja epilepsiju (cik gadu vecumā)?

3. Kad bija pēdējā epilepsijas lēkme?

4. Kas, Jūsprāt, izprovocēja lēkmes parādīšanos? (*gaisma, troksnis, stress, utt.*)

5. Vai bērnam ir vēl kāda saslimšana?
 - Jā
 - Nē

Ja ir, tad, lūdzu, norādiet kāda _____ Kādus medikamentus lieto? _____
6. Vai esat novērojis, ka Jūsu bērnam būtu strauji mainīgs garastāvoklis?
 - Jā
 - Nē

7. Vai, Jūsprāt, bērnam novērojamas grūtības koncentrēties un atcerēties?
 - Jā
 - Nē

Ja ir, tad, lūdzu, paskaidrojiet _____

Paldies!

Anketa vecākiem mājās

Pētījuma ietvaros lūdzam sekot līdzi un pierakstīt Jūsu bērna pašsajūtu un lēkmju biežumu. Ja bērns uzsāk zāļu terapiju, lūdzu, pierakstiet konkrēto datumu un to, vai konkrētās zāles tiek regulāri lietotas. Ja notiek lēkme, lūdzu, pierakstiet konkrēto datumu, kad tā ir notikusi.

Paldies!

1. Kad Jūsu bērnam bija pēdējā epilepsijas lēkme?

2. Kas, Jūsaprāt, lēkmi izprovocēja? (troksnis, gaisma, stress, u.c.)

3. Kādus medikamentus Jūsu bērns lieto epilepsijas ārstēšanai?

Nosaukums _____

Deva _____

Cik bieži lieto _____

Kad viņš/a uzsāka tās lietot? _____

4. Vai esat novērojis kādas blakusparādības pēc zāļu terapijas uzsākšanas? (*mainīgs garastāvoklis, grūtības ar skolas uzdevumu veikšanu, noslēgtība, grūtības izklāstīt domas, u.c.*)

- Jā
- Nē

Ja jā, tad kādas _____

Anketa bērniem mājās

(Lūdzu izpildīt pēc 2 nedēļām kopš zāļu lietošanas sākuma)

Sveiks/a!

8. Kā Tu jūties kopš zāļu lietošanas sākuma?

- Ļoti labi
- Nekas nav mainījies
- Slikti

9. Kad Tev pēdējo reizi bija epilepsijas lēkme?

- Nav bijusi kopš zāļu terapijas
- Šodien
- Šonedēļ
- Šomēnes
- Neatceros precīzi

10. Vai ir gadījies aizmirst iedzert zāles?

- Jā
- Dažreiz aizmirstas
- Nē

11. Kā veicās skolas darbos kopš zāļu lietošanas sākuma?

- Ļoti labi
- Nekas nav mainījies
- Slikti

12. Vai bieži (vairākas reizes nedēļā) jūties noguris?

- Jā
- Nē
- Nekas nav mainījies

13. Vai Tev ir viegli sekot līdz skolas uzdevumiem kopš zāļu lietošanas sākuma?

- Jā
- Nē

Paldies!

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Maģistra darbs

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: _____

(vārds, uzvārds)

(paraksts)

(datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Recenzents: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____

(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____

(paraksts)

Maģistra darbs aizstāvēts maģistra studiju programmas „Farmācija” Maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____ 2017., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)