

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE  
FARMĀCIJAS PROGRAMMA

**PAROKSIZMĀLIE STĀVOKĻI ŠIZOFRĒNISKA  
SPEKTRA PACIENTIEM: „RĪGAS PSIHIATRIJAS UN  
NARKOLOĢIJAS CENTRA” DATI**

BAKALaura DARBS

Autors: **Ieva Jeske**  
Stud. apl. ij09072  
Darba vadītājs: Marina Loseviča

RĪGA 2012

## Anotācija

Bakalaura darba mērķis bija izpētīt paroksizmālo traucējumu biežumu un veidus šizofrēnijas slimniekiem. Pētāmā grupa ir „Rīgas Psihiatrijas un Narkoloģijas Centra” ambulatori – konsultatīvās klīnikas pacienti ar šizofrēniska spektra traucējumiem, kuriem ir paroksizmāli traucējumi, galvenokārt ģeneralizētas epilepsijas lēkmes.

Ar anonīmu aptauju metodi un medicīniskās dokumentācijas izskatīšanu tika pētīti pacienti ar F2 diagnozi, kam anamnēzē ir minēti paroksizmāli stāvokļi. Tika noteikts epilēkmju biežums un to iespējamie rašanās cēloņi. Iegūtie dati tika aprakstīti ar vispārpieņemtiem statistikas rādītājiem un lielumiem un salīdzināti ar literatūras datiem par šizofrēnijas un epilepsijas komorbiditātēm. Rezultāti liecina, ka 34 % noteikta cēloņa dēļ attīstās epilepsija, un, ka 2,5 % pacientu līdzās pastāv šizofrēnija un epilepsija.

Atslēgas vārdi: šizofrēniskā spektra traucējumi, lēkmes, komorbiditātes, simptomātiskā epilepsija

## Annotation

The objective of bachelor work was to explore the paroxysmal disorders frequency and specularities in patients with schizophrenia. The examinee group is the patients with schizophrenic spectrum disorders of „Riga Psychiatry and Narcology Centre” out – patient department, who have paroxysmal disturbances, mostly generalized epileptic seizures.

With anonymous questionnaire and medical documentation exploring methods, explored patients with F2 diagnose, who in anamnesis was listed paroxysmal conditions. In this work was established epileptic seizure frequency and possible causes. Findings have been described with generally accepted statistical indices, and results were compared to literature data about schizophrenia and epilepsy comorbidities.

The results show that 34 % of patients from definite cause will develop epilepsy, and, that 2,5 % patients have schizophrenia and epilepsy together.

Keywords: Schizophrenia spectrum disorders, seizures, comorbidities, symptomatic epilepsy

## SATURS

Apzīmējumu saraksts.....	1
Ievads.....	3
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	4
1.1. Paroksizmālie stāvokļi.....	4
1.2. Epilepsija.....	4
1.3. Šizofrēnija un šizofrēniska spektra slimības.....	7
1.4. Epilepsija un šizofrēnija kā komorbiditātes.....	9
1.4.1. Epidemioloģija.....	9
1.4.2. Neurotransmiteri.....	10
1.4.3. Ģenētiskā predispozīcija.....	12
1.5. Autisti un epilepsija.....	14
1.6. Simptomātiskā epilepsija.....	15
1.6.1. Medikamentu izraisītas simptomātiskās epilepsijas lēkmes.....	19
2. MATERIĀLI UN METODES.....	33
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA.....	34
4. SECINĀJUMI.....	39
5. PATEICĪBAS.....	40
6. IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	41
7. PIELIKUMI.....	44
1. pielikums. LU ĒKMI atļauja.....	44
2. pielikums. RPNC pētījuma veikšanas atļauja.....	48
3. pielikums. Pacientu aptaujas anketa.....	49
DOKUMENTĀRĀ LAPA.....	50

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

- 22q11.2 – 22. hromosomas garā pleca 11.2 reģions, q – garais plecs
- 2p16.3 – 2. hromosomas īsā pleca 16.3 reģions, p – īsais pleca
- 5-HT – 5-hidroksitriptamīns
- 5-HT2-D2 – 5-hidroksitriptamīna receptora 2 un dopamīna receptora 2 komplekss
- ABAT – 4-aminobutrāta aminotransferāzes gēns
- ADL – sarkoglikāna alfa receptors
- BZD1 – benzodiazepīna 1 receptors
- BZD2 – benzodiazepīna 2 receptors
- CAPON – nitriskā oksīda sintāzes 1 adaptorais proteīns
- CHRNA4 - holīnerģiskais nikotīnjutīgaisreceptors alfa 4
- CHRNA7 – holīnerģiskais nikotīnjutīgaisreceptors alfa 7
- CHRNΒ3 - holīnerģiskais nikotīnjutīgaisreceptors beta 3
- CNS – centrālā nervu sistēma
- CNVs – hromosomu kopiju numuru varianti
- COMT – katehol-O-metiltransferāze
- CYP450 – citohroms P450
- D2 – dopamīna 2 receptors
- D4 – dopamīna 4 receptors
- DAAO – D-aminoskābes oksidāze
- DISC1 – traucētais šizofrēnijas gēns 1
- DLG2 – proteīnu kodējošā diska homologs 2
- dnn. - diennakts
- DSM-III – mentālo saslimšanu diagnostikas un statistikas rokasgrāmata III
- DSM-V - mentālo saslimšanu diagnostikas un statistikas rokasgrāmata V
- EEG – elektroencefalogramma
- F2 kategorija – šizofrēniska spektra saslimšanas
- G72 – D-aminoskābju oksidāžu aktivējošais gēns
- GAD - glutamskābes dekarboksilāze
- GASS - gammaaminosvietskābe
- GASS-A – gammaaminosvietskābe A
- GHSS - gammahidroksisvietskābe
- GRIP1 – glutamāta mijiedarbojošais receptors 1
- g.v. – gadu vecumā

H1 – histamīna 1 receptors  
HIV - cilvēka imūndeficīta vīruss  
LSD – lizergīnskābes dietilamīds  
MAGUK – ar membrānām sasiestītās guanilātkināzes  
MAO - monoamīnoksidāze  
MAOI - monoamīnoksidāzes inhibitori  
mēn. – mēnesis  
mg - miligrams  
MTR1E – gēns, kas kodē serotonīna receptorus  
nAchR – nikotīnjutīgais acetilholīnam receptors  
NMDA - N-metil-D-aspartāts  
Nr. - numurs  
NRG1- neiregulīns 1  
NRXN1 – neireksīns 1  
PET - pozitronu emisijas tomogrāfija  
PSD95 – postsinaptiskā blīvuma proteīns 95  
RGS4 – G proteīna signalizācijas regulators 4  
RR – relatīvais risks  
SAP97 – ar sinapsi saistītais proteīns 97  
SASI - serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori  
SCN1A – voltāžas atkarīgā nātrija kanālu 1. tipa subvienība  
SCN2A - voltāžas atkarīgā nātrija kanālu 2. tipa subvienība  
SLC1A1 – glutamāta transportieru loceklis 1  
SLCGA7 - glutamāta transportieru loceklis 7  
u.c. – un citi  
utt.- un tā tālāk

## IEVADS

Bakalaura darbs tika izstrādāts par paroksizmāliem stāvokļiem endogēniem slimniekiem, kā arī šizofrēniskā spektra slimību un epilepsijas komorbitātēm. Šiem pacientiem ir iespējamās ģenētiskas kopsakarības, piemēram, kopīgie gēni. Šādiem pacientiem tika pētītas šo stāvokļu izraisošas zāļu interakcijas, kā antidepresantu, neuroleptiķu lietošana vai arī strauja garastāvokļa stabilizatoru lietošanas pārtraukšana, ar asinsvadu bojājumiem saistītie faktori, toksisku vielu izraisošs lēkmis, kā arī tika pētīti sekundārie faktori.

Šobrīd pasaulē ir vērojama pieaugoša zinātniskā interese par paroksizmālo stāvokļu attīstību šizofrēnijas slimniekiem, kā arī pretēji, un par cēloņiem, kas veicina šo slimību komorbidity, tāpēc tika veikta pacientu aptauja un anamnēžu izskatīšana, lai noskaidrotu, cik bieža ir epilepsijas izpausme šizofrēnijas pacientiem un pretēji, un lai noteiktu pareizāku terapiju, kas samazinātu šo komorbidity attīstību.

Pētījumos novērota asociācija starp krampju lēkmēm un šizofrēniju un šizofrēnijai līdzīgām psihozēm, kas liecina, ka šīm slimībām varētu būt kopēji ģenētiskie un vides cēloņi (1). Pieaugošā interese par šo slimību komorbidity, bija galvenie iemesli, kāpēc izvēlējās veikt šādu pētījumu.

Pirmo reizi Latvijā tiks veikts šāda veida pētījums. Pētījuma ietvaros tika uzsvērti lēkmju profilakses pasākumi (atturēšanās no alkohola, miega režīms u.c.), un tika papildināti pacientu anamnētiskie dati, kas var izrādīties noderīgi plānojot uzturošo terapiju.

Izvirzītā darba hipotēze – paroksizmālie stāvokļi šizofrēniska spektra pacientiem ir reti un parasti tie ir medikamentu izprovocēti.

Mērķis – izpētīt paroksizmālo traucējumu biežumu un veidus šizofrēnijas slimniekiem.

Bakalaura darba uzdevumi bija

- 1) Izveidot pētāmo grupu no RPNC ambulatori – konsultatīvās nodaļas apmeklētājiem;
- 2) veikt aptauju ar anketām, datus papildināt no medicīniskās dokumentācijas;
- 3) apkopot un aprakstīt lēkmju veidus un to izraisošos faktoros.

Darbs tika veikts VSIA „Rīgas Psihiatrijas un Narkoloģijas Centrā”.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Paroksizmālie stāvokļi

Paroksizmālie stāvokļi galvenokārt ir epilepsijas lēkmes. Lai diagnosticētu paroksizmālos stāvokļus un epilepsiju tiek izmantota elektroencefalogramma, nosakot elektrisko aktivitāti smadzenēs (2). Epilepsijas lēkmes gadījumā EEG var novērot smadzeņu elektriskās aktivitātes pārmaiņas, kā augstas amplitūdas ātras un lēnas svārstības, asus viļņus (3).

Jebkuram indivīdam (cilvēkam, dzīvniekam) var izraisīt epileptisko lēkmi – tas vairākkārt ir pierādīts eksperimentos, uz tā balstās krampju terapija (kampars, korazols un elektrokonvulsīvā terapija). Tikpat sen ir novērots, ka dažādiem indivīdiem viena un tā paša stipruma kairinātājs vienam var izraisīt izvērsto lēkmi, citam – abortīvu, citam – nenoved pie smadzeņu paroksizmālas aktivitātes, pacientiem tas ir atkarīgs no tā saucamā krampju slietņņa. Katram pacientam var būt epileptiska lēkme, bet, lai varētu konstatēt epilepsijas diagnozi, lēkmēm jābūt atkārtojošām un ar raksturīgām izmaiņām EEG.

Praksē endogeniem slimniekiem diezgan bieži var novērot izmaiņas uz EEG gan ārstēšanas sākumā, gan tās var parādīties ar laiku (fokālas, epileptiformas vai pat tipiskas epileptiskas EEG izmaiņas) (bakalaura darba vadītājas piezīme).

## 1.2. Epilepsija

Epilepsija ir hroniska polietioloģiska psihoneiroloģiska saslimšana, kas rodas jebkurā vecumā, ko raksturo daudzveidīgi paroksizmāli traucējumi, personības izmaiņas un kognitīvie traucējumi. Aptuveni 1 % no epilepsijas pacientiem ir sastopamas psihozes. Klīniski epilepsijai ir raksturīgi paasinājumi un uzlabošanās periodi, atkarībā no paroksizmālās aktivitātes pieauguma un psihisko izmaiņu intensitātes. Epileptiskās slimības gaita var būt „lēna”, subakūta, nepārtraukti – progredienta, remitējoša un stabila (stacionāra) (4).

1989. gadā Starptautiskā Pretepilepsijas līgas Klasifikācijas un terminoloģijas komisija izstrādāja epileptiskas un epileptisko sindromu klasifikācijas pārskatīšanai, kā pamatkategorijas minot ar lokalizāciju saistītās epilepsijas (agrāk fokālās, lokālās, parciālās lēkmes) un ģeneralizētās epilepsijas formas. Šīs abas slimības kategorijas tālāk tiek iedalītas idiopātiskajās un epilepsijās vai epileptisko sindromos, kam nav nekāda cita cēloņa kā ģenētiskā predispozīcija, un simptomātiskās epilepsijas formās, kurām lēkmju iemesls ir pietiekami skaidrs. Atsevišķi ir izdalītas kriptogēnās epilepsijas formas, kurām cēlonis ir iedomājams, bet nav pierādīts, kā arī nav novērojamas tipiskas izmaiņas EEG.

Pēdējā klasifikācijas sadaļā minēti „speciālie sindromi”, kuru gadījumos epileptiskās lēkmes novērojamas īpašos apstākļos, piemēram, febrilie krampji, akūti metaboliskie un toksiskie traucējumi.

Pašlaik epilepsiju klasificē, balstoties uz klīniskajiem novērojumiem, EEG izmeklējumiem, magnētiskās rezonanses izmantošanu galvas smadzeņu struktūras un metabolisma izpētei. Nepieciešamības gadījumā pieaicina ģenētiķus un citus speciālistus (5).

Krampju lēkmes ir galvenais epilepsiju raksturojošais simptoms. Termins „lēkme” ir bieži lietots pārmaiņus ar vārdu „krampji”. Krampji rodas, kad cilvēka ķermeni satricina ātri un nekontrolējami. Krampju laikā, šī cilvēka muskuļi saraujas un atlaižas atkārtoti. Ir daudz dažādu lēkmju veidu (6).

Klasifikācija sadala lēkmes divās pamatgrupās, balstoties uz klīniskiem un encefalogrammas (EEG) datiem: ģeneralizētās un parciālās.

**Ģeneralizētās lēkmes:** parasti aptver visus smadzeņu garozas reģionus vienlaikus. Bezkrampju lēkmes un ģeneralizētās toniskās – kloniskās lēkmes ir lēkmju tipi, citi ģeneralizēto lēkmju subtipi ir kloniskās, miokloniskās, toniskās un atoniskās lēkmes (7).

*Ģeneralizētās toniskās-kloniskās lēkmes (grand mal)* ir krampji, kas ietver visu ķermeni, tāpēc tos sauc arī par „lielajām lēkmēm” - epilēkmēm. Parasti termins krampju lēkme vai epilepsija visbiežāk tiek saistīts ar ģeneralizētu krampju lēkmi. Tās var rasties jebkurā vecumā (8). Tās parasti sākas ar auru, kuras izpausmes ir atšķirīgas un atkarīgas no bojājuma perēkļa smadzenēs, tās laikā slimnieks apkārtni neuztver, bet subjektīvi pārdzīvoto vēlāk atceras. Auras var izpausties atšķirīgi. Sensorās auras izpaužas kā uztveres traucējumi – redzes, dzirdes halucinācijas utt. Veģetatīvās auras izpaužas kā dažādas viscerālas sajūtas un veģetatīvi paroksizmāli traucējumi (slikta dūša, slāpju un bada sajūta, sirdsklauves utt.). Motoriskā aurā slimnieki izdara kādas kustības. Aurai seko bezsamaņa, slimnieks krīt, un visu ķermeni pārņem toniski krampji. Šajā laikā slimnieks atrodas dziļā komatozā stāvoklī, viņam ir izzudušas visas atbildes reakcijas uz apkārtējiem kairinātājiem, tai skaitā aizsargrefleksi un acu zīlīšu reakcija uz gaismu. Pēc tonisko krampju fāzes, kas var ilgt apmēram 5 - 30 sekundes, seko nākošā – klonisko krampju fāze. Tās laikā rodas ātra šķērsvītrotās muskulatūras saraušanās un atslābšana, kā arī slimnieks izdod krāsošas skaņas no mutes izdalās putas siekalas. Šī fāze ilgst apmēram 1 minūti.

Dažos gadījumos epileptiskās lēkmes nav izvērstas uz izbeidzas jau pēc tonisko krampju fāzes vainiecīgiem kloniskiem krampjiem (abortatīva epileptiskā lēkme).

Pēc krampjiem slimnieks vēl kādu laiku paliek komatozā stāvoklī, kurš pamazām likvidējas, pārejot soporā un apdullumā, bet pēc tam apziņa pamazām noskaidrojas. Pēc tam

slimniekam vēl ir dezorientācija apkārtnē, vēlāk visas funkcijas atjaunojas, var būt arī dziļš miegs, kas var ilgt no 40 minūtēm. Par krampju periodu slimnieks pēc tam neko neatceras (3).

Ļoti smaga šīs slimības izpausme ir epileptiskais stāvoklis (*Status epilepticus*), kad ģeneralizētās toniski – kloniskās krampju lēkmes seko cita citai tik bieži, ka slimnieks nepaspēj atgūt samaņu vai var iet bojā sakarā ar elpošanas traucējumiem. Ja savukārt lēkmes ir retas, tad slimniekam galvenās problēmas rada tikai bailes, ka lēkme var atkārtoties (9).

*Bezkrampju – „mazās lēkmes” (petit mal)* ir lēkmes, pirms kurām reizēm ir aura ar sekojošu samaņas zudumu, bet atšķirībā no lielās epilepsijas lēkmes slimnieki nekrīt un neiestājas ne toniski, ne kloniski krampji. Arī mazo lēkmi slimnieks pēc tam neatceras, subjektīvi viņš tikai izjūt it kā īsu brīdi „būtu atslēdzies”, it kā acu priekšā parādījusies „melna lente” (3).

**Parciālās lēkmes:** iedala kā vienkāršas parciālas un kompleksas parciālas lēkmes.

*Vienkāršās parciālās lēkmes – auras:* simptomi ir ļoti dažādi atkarībā no smadzeņu vietas, kurā notiek lēkmes sākums, piemēram, lēkme, kas skar motoro smadzeņu garozas daļu var izraisīt ritmisku rokas, sejas vai kājas raustīšanos (7).

*Kompleksās parciālās lēkmes:* lēkmes laikā slimnieks ir nomodā, bet nav kontaktā ar pārējiem un neatbild uz instrukcijām un jautājumiem. Bieži izskatās, ka skatās visumā un paliek nekustīgs vai ir saistīts ar atkārtoto uzvedību, tā saucamo automātismu, kā sejas grimāšu maiņa, žestikulēšana, košļāšana, lūpu šmakstināšana. Lēkmes parasti ilgst mazāk par 3 minūtēm un pēc tam var sekot vienkārša parciāla lēkme (7).

Cita epilepsijas klīniskā izpausme ir epileptiskās psihozes, kas var norisēt epizodiski, periodiski vai hroniski. Pēc klīniskās izpausmes psihozes var atgādināt šizofrēniju vai maniakāli depresīvo psihozi. Epileptiskām psihozēm raksturīga polimorfa izpausme ar intensīviem psihotiskiem pārdzīvojumiem (var būt murgi, kā arī spilgtas dzirdes un redzes halucināciju epizodes). Nereti novēro intensīvu afektīvus traucējumus, biežāk depresijas ar disforiju, retāk maniakālus stāvokļus, kuru laikā bieži ir ekstāzes periodi. Depresija ir diezgan parasta blakusparādība epilepsijas slimniekiem gan bioloģisko, gan psiholoģisko iemeslu dēļ (10). Murgu tematika nereti ir reliģioza, pie tam, lai gan psihoze norisinās ilgstoši, slimniekam nenovēro autismu, murgi pēc ilgāka slimības laika paliek tikpat aktuāli kā slimības sākumā (3). Kopējā psihisko traucējumu prevalence ir 10 līdz 47 %, atšķirībā no tā, kāds diagnostiskais novērtējums ir veikts (11).

Relatīvi dažiem epilepsijas pacientiem ir kognitīvās izmaiņas, kas parasti samazina kognitīvo spēju (10). Vairākus gadus ir bijis jautājums, vai ir tāda epileptiskā demence (mentālo spēju samazināšanās). Katrs krampis, īpaši *status epilepticus* izraisa nervu šūnu

zudumu, un ja tas ir pietiekami liels, tad mentālās spējas samazināsies, attīstīsies demence. Šis iemesls ir svarīgs, lai veiktu rūpīgu lēmumu ārstēšanu (12).

### 1.3. Šizofrēnija un šizofrēniska spektra slimības

Šizofrēniska spektra slimības ir psihisko diagnožu grupa, kam ir kopējas vairākas klīniskās diagnozes. Katra no diagnozēm tiek uzskatīta par traucējumu, diagnosticēta ar atšķirīgu diagnostikas kritēriju kopumu. Spektrs ietver domu, ka slimības ir kaut kā līdzīgas viena otrai. Šādas līdzības var definēt, ja ir kopīgas tikai klīniskās pazīmes, slimības mehānismi vai etioloģija (13). Pie šizofrēnijas spektra un citām psihiskā, slimībām pēc DSM-V kritērijiem pieder: šizofrēnija, šizotipiski personības traucējumi, šizoformas traucējumi, šizoafektīvi traucējumi u.c. (14).

Šizofrēnija ir hroniska psihiska slimība, kuras rezultātā parasti rodas raksturīgs vairāk vai mazāk izteikts defekta stāvoklis (šizofrēniska plānprātība) (3). Saslimšana ar šizofrēniju katru gadu tiek diagnosticēta 1 no 1000 iedzīvotājiem. visā pasaulē šis skaitlis ir nemainīgs, jo saslimšana nav atkarīga no tautības vai rases. Kaut gan nav precīzi zināms, taču tiek uzskatīts, ka ar to slimo 1,1 % vīriešu un 1,9 % sieviešu un 2/3 šo pacientu nepieciešama hospitalizācija. Vidējais vecums, kurā šī slimība attīstās vīriešiem ir 15 – 25 gadi, sievietēm 25 – 35 gadi.

Šizofrēnijas etioloģija nav precīzi zināma, bet pastāv viedokļi, ka tā ir ģenētiski iedzimstoša, kā arī to var veicināt vides faktoru ietekme, stress, slimības, alkohola lietošana, traumas utt. (15). Patoloģiski anatomiskajā izmeklēšanā šizofrēnijas slimnieku smadzenēs specifiskas izmaiņas nav novērojamas (3).

Ar laiku šizofrēnijas slimniekiem rodas personības izmaiņas. Lai gan tās ir raksturīgas, tomēr var būt vieglāk vai smagāk izteiktas un tik daudzveidīgas, ka nereti, it īpaši slimības sākumā, ir lielas diagnostiskas grūtības. Smagākajos gadījumos slimnieki atrodas hronisko slimnieku nodaļās, bet vieglākos gadījumos radušās personības izmaiņas var būt tik niecīgas, ka netraucē pacientam dzīvot, strādāt un piemēroties apkārtējiem apstākļiem. Atsevišķos gadījumos tās apkārtējie cilvēki un pats slimnieks var nepamanīt.

Radušos defekta stāvokli apzīmē par šizofrēnisko plānprātību, taču jāuzsver, ka termins „plānprātība” ir nosacīts, un stāvoklis jādiferencē no tā saucamās organiskās plānprātības, piemēram, no aterosklerotiskās demences, nekad nerodas primārs atmiņas defekts vai spriedumu vājums. Šizofrēniskai plānprātībai raksturīgas īpatnējas personības izmaiņas, kas izpaužas slimnieka uzvedībā, viņa iekšējos pārdzīvojumos, respektīvi, emocionālajā dzīvē

(apātija, emocionāls trulums vai reizēm paradoksālas emocijas), kustību – gribas sfērā (manierīgums), īpatnēja domāšanas traucējumu veidā.

Gandrīz vienmēr reizē ar defekta simptomātiku rodas tā saucamā produktīvā simptomātika – visbiežāk neurozei līdzīgi un psihopatoīdi traucējumi, garastāvokļa izmaiņas, murgi, halucinācijas un pseidohalucinācijas, bet smagākos gadījumos arī katatonija. Diagnozi var noteikt, vērtējot visas personības izmaiņas kopumā.

Psihes šķelšanās ir viens no visraksturīgākajiem slimības simptomiem, kas izpaužas dažāda veida nesaskaņotībā, neatbilstībā starp atsevišķām psihiskās dzīves pusēm. Par visraksturīgāko uzskata neatbilstību starp formāli, it kā saglabātām slimnieka spriešanas spējām, labo atmiņu un gribas vājumu tās izmantot.

Šiem slimniekiem raksturīgs ir arī emocionālais trulums, kas ir slimnieka neadekvāta emocionālā reakcija uz notikumiem, kā arī raksturīga aktivitātes, interešu samazināšanās un domāšanas izmaiņas (3).

Bieži slimniekiem emociju trūkumu, slimības izpratnes, produktīvas domāšanas trūkuma, murgu, halucināciju un depresijas dēļ rodas pašnāvnieciska uzvedība. Visbiežāk pacientiem ir dzirdes halucinācijas, kas var būt dažādas pakāpes skaļuma, interpretāti tā it kā viņus vada no ārpuses. „Balsis” var ietvert apsūdzības, draudus, apvainojumus. Redzes halucinācijas ir nedaudz retākas.

F20.0 ir paranoiska tipa šizofrēnijas forma, kam pārsvarā raksturīgas halucinācijas, salīdzinot ar citiem veidiem sākums ir vēlāks un ar mazāk smagiem simptomiem. Tipisks pacients ir paranoiķis, šīs formas pacienti ir saspringti, aizdomīgi, atturīgi, bieži vien agresīvi. Bieži uzvedība un domāšana ir neskarta, vai mazāk skarta.

F21 šizotipiski traucējumi ir ar viegliem šizofrēnijas simptomiem. Šī tipa pacientu ir ļoti daudz, parasti tie ir tie, kuriem netāli radnieki slimo ar šizofrēniju. Ļoti izplatīta starp dvīņiem, tāpēc ir nosliece par ģenētisku saistību. Slimniekiem raksturīga ierobežota emocionālā izpausme, ekscentriskā uzvedība vai izskats, aizdomīgums, neuzticība vai paranoja, iespējama kombinācija ar šizoafektīviem traucējumiem.

F25 ir šizoafektīvi traucējumi - šizofrēnijas un afektīva tipa jaukti simptomi, tie var tikt attiecināti uz maniakāli depresīvo slimnieku grupu. Iedzīvotāju vidū biežums tiek lēsts no 0,5 - 0,8 %. Šiem pacientiem ir vairāk emocionālo traucējumu nekā šizofrēnijas pacientiem (15).

## 1.4. Epilepsija un šizofrēnija kā komorbiditātes

Pētījumi par elektrisko aktivitāti smadzenēs šizofrēnijas slimniekiem ir aizsākušies jau pirms vairākām gadu dekādēm. Šie pētījumi norisinājās trīs stadijās. Pirmā stadija raksturojas vienīgi ar šizofrēniju slimojošajiem, kad bija centieni atrast slimojošo smadzenēs elektrisko aktivitāti ar raksturīgām un specifiskām elektrografiskām zīmēm. Otrajā stadijā dominējošais viedoklis bija, ka elektroencefalogramma šizofrēnijas gadījumā nevar dot informāciju par smadzeņu darbības traucējumiem, līdz ar to interese par to samazinājās. Tikai pēdējā laikā sākti pētījumi par elektronisko aktivitāti, jo tā tiek reģistrēta ar šizofrēniju slimajiem pacientiem, parādoties dažādos klīniskajos stāvokļos: šizofrēnijas saslimšanas sākumā, lēkmes sākumā, lēkmes virsotnē un remisijā (16).

Līdz šim, ekspertu vidū nav vienota viedokļa par jautājumu, vai ir iespējama kombinācija šizofrēnijai ar epilepsiju. Ir uzskats, ka epilepsija ir sākuma simptoms šizofrēnijai, tāpēc tika aizstāvētas tiesības pastāvēt terminiem šizoepilepsija un epišizofrēnija, norādot ārkārtīgi reto attiecīgo formu, pieļaujot šizofrēnijas „absorbēšanos” ar epilepsiju un pretēji (17).

Epilepsiju definēt, kā kopīgu ar šizofrēniju ir grūti (18). Individīdiem ar epilepsiju ir palielināts risks iegūt psihiskus simptomus, kas līdzinās šizofrēnijai. Vairāk strīdīgs un mazāk izmeklēts ir jautājums ir, vai šizofrēnija ir riska faktors epilepsijas attīstībai. Pētījumos tiek ierosināts, ka šizofrēnijai un epilepsijai varētu būt kopīga patoloģija mediālajā temporālajā apgabalā, kur ir epileptiformas potenciāls, kas ir kompleksu parciālu lēkmju veidošanās vieta (1).

### 1.4.1. Epidemioloģija

Literatūras datus šizofrēnijas izplatības rādītāji klīniski jauktas epilepsijas populācijā (ģeneralizētas un parciālas formas) svārstās no 0,8 līdz 70 %, izmantojot datus no nestrukturētām klīniskajām intervijām, 9,25 % izmantojot DSM – III kritērijus un 50% pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar dažāda veidu epilepsiju, ieskaitot deniņu daivas epilepsiju. Epidemioloģiskie pētījumi, kas pamatojas uz klīniskajiem paraugiem, liecina, ka psihozes pacientiem ar epilepsiju novēro biežāk nekā gaidīts.

Psihiskas saslimšanas īpaši šizofrēnijai līdzīgās psihozes iespējams vairāk ir saistītas ar epilepsiju nekā ar citām hroniskām saslimšanām. Pacienti ar šizofrēniju var būt tendēti iegūt galvas traumas vai citas smadzeņu saslimšanas, kas ir neatkarīgi saistītas ar epilepsijas lēkmju attīstību.

Nesenā pētījumā, kurā tika papildināti iepriekšējie dati (Bredkiaer et.al. 1998) izmantoja uz populāciju bāzētu kohortu, kas izslēdza personas ar psihisku traucējumu vēsturi pirms epilepsijas lēkmju, krampju sākuma. Epilepsija ievērojami bija saistīta ar paaugstinātu šizofrēnijas risku (relatīvais risks (RR)=2,48) un šizofrēnijai līdzīgu psihozi (RR=2,93).

Kaut šizofrēnijas risks ir nedaudz augstāks personām ar kompleksām parciālām lēkmēm nekā ar citiem lēkmju veidiem, taču nebija novērota statistiski ticamu atšķirību. Īsāk sakot, uz iedzīvotājiem balstīts pētījums liecina par asociāciju starp krampju lēkmēm un šizofrēniju un šizofrēnijai līdzīgām psihozēm, kas liecina, ka šīm slimībām varētu būt kopēji ģenētiskie un vides cēloņi (1).

Kādā pētījumā, kurā tika uzrādīta epilepsijas un akūtas simptomātiskas lēkmes izplatība ārstētiem pacientiem ar šizofrēnijas un paranojas traucējumiem, pacientu skaits bija 460, kuru vidējais vecums bija 41,9 gadi, tika noteikta lēkmju izplatība, kas bija 10,8 uz 1000 pacientiem, kas ir 1,08% (19).

#### 1.4.2. Neurotransmiteri

Galvenie neuroķīmiskie atradumi ir neiromediatoru – neurotransmisīvās vielas, kas nodrošina neurotransmisiju starp neironiem, lai nodrošinātu atbilstošā signāla pārvadi. Šie neiromediatoru ir dopamīns, glutamāts, GASS, serotonīns, u.c. Lielākā daļa no šiem neurotransmiteriem un to receptoriem ir iesaistītas epilepsijas un šizofrēnijas attīstībā (10).

**Dopamīns** - tā saistība ar šizofrēnijas attīstību ir pētīta jau vairāk kā 30 gadu. Vispirms tas starp citām tā aktivitātēm ir saistīts ar amfetamīna efektu; amfetamīns veic dopamīna izdalīšanu centrālajās sinapsēs. Atkārtota lielu devu amfetamīna lietošana normāliem cilvēkiem var veicināt traucējumus, kas līdzinās šizofrēnijai, un akūta amfetamīna lietošana šizofrēnijas pacientiem pasliktina psihiskos simptomus. Otra pieeja sākas no tā, ka visas antipsihotiskās zāles ir dopamīna receptoru antagonisti, un tām piemīt afinitāte pret dopamīna D2 receptoriem (10).

Dopamīna neurotransmisija nav normāla šizofrēnijas gadījumā, tā izpaužas kā smadzeņu dopamīna receptoru pārmērīga aktivācija (10). Tādējādi galvenā šizofrēnijas attīstības hipotēze ir pārmērīga dopamīnerģiskā aktivitāte, pārmērīga dopamīna izdalīšanās un dopamīna receptoru hiperjutība. Galvenā loma šizofrēnijā ir D2 receptoriem (dopamīna ģimenes receptors). Taču dopamīna hipotēze ne vienmēr piepildās, jo ir daļa pacientu, kas nepienācīgi atbild dopamīna antagonistiem, kas ierosina, ka citi neurotransmiteri var būt iesaistīti šizofrēnijas patofizioloģijā (20).

Epilepsijas gadījumā dopamīna trūkums vai pārpalikums var veicināt lēkmju attīstību. Traucējumi dopamīna signalizācijas sistēmu darbībā smadzeņu pieres daivā var būt atbildīgi par uzvedības un kognitīvajām izmaiņām lēkmes laikā. Kā arī dopamīns un dopamīna transmieteru sistēmas ir iesaistītas arī alkohola abstinences lēkmju patofizioloģijā (12).

**Glutamāts** - ir galvenais aktivējošais/kairinošais neurotransmitters centrālajā nervu sistēmā. Glutamāts darbojas gan uz jonotropajiem, gan uz metabotropajiem receptoriem. Jonotropie receptori veic ātru aktivējošo neurotransmisiju, turpretim metabotropie receptori aktivē sekundārās mesendžeru sistēmas caur G-proteīna sistēmu un regulē glutamāta un citu neurotransmieteru izdali (20).

Pastāv palielināta interese par tā lomu šizofrēnijā (10). Galvenais atradums ir, ka jonotropā N-metil-D-aspartāta (NMDA) glutamāta tipa receptoru antagonisti var izraisīt šizofrēnijai līdzīgo psihozi, jo NMDA modulatoriem, piemēram, glicīnam, ir antipsihotisks efekts. Pastāv divas teorijas, lai izskaidrotu glutamāterģisko līdzdalību šizofrēnijā. Pirmā ir NMDA receptoru hipofunkcijas modelis, kas izvirza, ka nozīmīgs patogēnais šizofrēnijas attīstības cēlonis ir NMDA receptoru nenormāla darbība. Otra ir, ka dopamīnerģiskā disfunkcija ir sekundāra tam, ka glutamāterģiskie neironi ir novirzījušies no to pareizas darbības. Taču primārs cēlonis ir tas, ka identificētie šizofrēnijas gēni ir iesaistīti glutamāta transmisijā (10).

Ar glutamāterģisko neironu starpniecību norisinās daudz svarīgu procesu, tostarp informācijas kodēšanu, pie samaņas noturēšanu. Pārmērīgs glutamāta receptoru uzbudinājums ir saistīts ar epilepsiju (21).

**Serotonīns** - tāpat kā dopamīnam, serotonīna receptoriem (5-HT) ir atklātas vairākas ģimenes (20). Tā iespējamā loma ir ilgi apspriesta, tāpēc, ka halucinogēns lizergīnskābes dietilamīds (LSD) ir 5-HT receptoru agonists. 5-HT receptoru antagonists var veicināt atipisku antipsihotisko vielu profilu, un alēļu dažādība 5-HT<sub>2A</sub> gēnā var būt mazsvarīgs riska faktors šizofrēnijā. Kā arī 5-HT ir iesaistīts nervu sistēmas attīstībā un daudzās mijiedarbībās starp 5-HT, dopamīnu un glutamātu (10).

Galvenais pierādījums, ka serotonīns spēlē lomu epilepsijas mehānismos ir bāzēts uz dažām pierādījumu līnijām dzīvnieku epilepsijas modeļos un cilvēkos. Piemēram, žurkām ar ģenētiski disponētu epilepsiju ģeneralizētas epilepsijas modelī, tiek novērots serotonīna koncentrācijas samazinājums smadzenēs. Pie tam farmakoloģiskā ārstēšanā, kas sekmē serotonīnerģisko neurotransmisiju inhibē lēkmes dzīvnieku modeļos.

Smadzeņu serotonīna koncentrācijas samazinājums noved pie lēkmju pieauguma iespējamības gan cilvēka, gan dzīvnieku modeļos (22). Vielas, kas paaugstina ekstracelulārā serotonīna līmeni, kā 5-hidroksitriptamīns un serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori inhibē

limbiskās un ģeneralizētās lēkmes kopumā, un pretēji - smadzeņu serotonīna samazināšanās samazina lēkmju veidošanās sliekšni, tādējādi ķīmiski un elektriski izprovocē lēkmju veidošanos (23).

**GASS (gammaaminosvietskābe)** - ir galvenais inhibitorais transmitters smadzenēs, un ir iesaistīts šizofrēnijā dažu iemeslu dēļ. Šīs slimības gadījumā ir samazināts GASS sintētiskais enzīms – glutamskābes dekarboksilāze (GAD) smadzeņu garozā. GASS varētu būt gadījuma rakstura loma (10).

Epilepsijas gadījumā, ja neironu tīkls nestrādā kā vajag, tad neironi darbojas nekontrolēti un tie sāk pārraidīt epileptiskus impulsus. Šī situācija rodas, ja GASS inhibitorā koncentrācija nav normāla. Dažu epilepsijas slimnieku smadzenēs ir novērots pārāk mazs GASS līmenis. Tas ir novedis pie zāļu attīstības, kā vigabatrīns un tiagabīns, kas palielina GASS koncentrāciju smadzenēs. Šīs zāles var būt efektīvas ārstējot dažus epilepsijas paveidus (24).

**Acetilholīns** - darbojas nikotīna un muskarīna holīnerģiskajos receptoros. Acetilholīns modulē vairāku neurotransmiteru izdali, ieskaitot dopamīnu un glutamātu. Holīnerģiskie mehānismi ir iesaistīti uzmanības, atmiņas, ātruma attīstības un jutības procesu regulācijā, procesos, kuru traucējumi ir iesaistīti šizofrēnijā (20).

Viena no mutācijām ir CHRNA4 gēnā, kas kodē augstas afinitātes nikotīn jutīgo acetilholīnreceptoru (nAChR) apakšvienību bija pirmais pierādījums, ka pārmaiņas acetilholīna darbībā var būt epilepsijas cēlonis (25).

### 1.4.3. Ģenētiskā predispozīcija

Ģenētiskais ieguldījums šizofrēnijas etioloģijā ir nozīmīgs, bet pilns molekulārais pamats un ģenētiskie faktori joprojām ir nepilnīgi definēti (26). Šizofrēnija, līdzīgi kā vēzis un diabēts, ir sarežģīta ģenētiska saslimšana, kam nav viena slimības izraisošā gēna, un tā neuzrāda vienkāršus iedzimtības modeļus. Ir atklāti vairāki gēni, kas var izraisīt šizofrēniju, tie ietver G-proteīna-4-signalizācijas regulatoru (RGS4), CAPON, DISC 1, Dysbindin, Neiregulīnu-1 (NRG1), D-aminoskābes oksidāzi (DAAO), G72 un katehol-O-metiltransferāzi (COMT). Lielākai daļai gēnu produktu ir neurotransmisijas vai nervu sistēmas attīstības funkcijas. Šizofrēnijas un neuroattīstības hipotēze šobrīd ir visvairāk pieņemtais modelis, lai izskaidrotu šīs slimības patoģenēzi un patofizioloģiju. Anomālijas nervu sistēmas attīstībā, ieskaitot tās, kas skar neironu migrāciju, var saistīt ar epilepsiju. Neironu migrācijas traucējumi vienmēr tiek saistīti ar agrīnu krampju lēkmju attīstību (1).

Ļoti relatīvs un būtisks risks šizofrēnijai ir delēcija 22q11.2 hromosomā, kas kādā pētījumā 78 pacientiem tika konstatēta 22,6 %, 39,7 % no tiem tika konstatētas atkārtotas krampju lēkmes, kas daļēji tika izskaidrotas ar hipokalciēmiju, kas radusies šīs delēcijas dēļ. 2008. gadā 2 pētījumos tika konstatētas hromosomu delēcijas 1q21.1, 15q13.3, 22q11.2, kam ir palielināts risks šizofrēnijas attīstībai, kā arī tika ierosināta 15q11.2 delēcijas loma. Pirmās trīs delēcijas ir visbiežāk sastopamās delēcijas, kas tika konstatētas 0,21 %, 0,20% un 0,26% pētīt šizofrēnijas populāciju, un šīs delēcijas var būt saistītas arī ar atpalcību un autismu. Ir diezgan ievērojams, ka katrs no šiem CNVs var būt ar plašu fenotipu, kas var ietvert garīgo atpalcību, autismu, šizofrēniju un epilepsiju. Delēcija 15q13.3 tika konstatēta 1% no pacientiem ar idiopātisku ģeneralizētu epilepsiju. 15q13.3 delēcija, CHRNA7 gēns, kas kodē neironālo holīnērgisko nikotīnjutīgo receptoru alfa 7, kas ir spēcīgs kandidātgēns epilepsijas izpausmei. Pārējās divas delēcijas (1q21.1 un 22q11.2) ietver vairākus gēnus, un tiek plaši iesaistīti kā starpnieki fenotipiskai šizofrēnijas un epilepsijas izpausmei. Ir arī citas šizofrēniju izraisošās hromosomu mutācijas, kā delēcijas 3q29 un NRXN1 un duplikācijas 15q11-q13, 16p11.2 un 16p13.3 (26).

Nosakāmo CNVs biežums, kas saistīts ar šizofrēniju, var būt lielāks pacientiem gan ar šizofrēniju, gan ar epilepsiju. Ziņots, ka pacientiem ar šizofrēniju ir 11 reizes lielāks risks komorbiditātei ar epilepsiju.

Pētījumā, kurā piedalījās 235 pacientiem gan ar šizofrēniju, gan ar epilepsiju tika noteikti 10 CNVs, kas ir saistīti ar šizofrēniju, tie iesaistīja delēciju 1q21.1, 2p16.3 (NRXN1), 15q13.3, divas duplikācijas 15q11-q13 un trīs delēcijas 22q11.2. Vēl tika atrasti citi CNVs, kas ir uzrādījuši lomu citos neiroloģiskos fenotipos un epilepsijā. Tie iekļāva delēciju 16p13.1 un duplikāciju 7q11.23, kas ir vairāk saistīts ar neiropsihopātiskiem fenotipiem. Rezultātā tika atrasti 12 pacienti no 235 (5,1%) ar šizofrēniju plus epilepsiju (26).

Starp šizofrēnijas un epilepsijas gadījumiem tika identificētas vairākas delēcijas ar neskaidru nozīmi, bet dažām ir saikne ar neiropsihopātiskām saslimšanām. Atsevišķos gadījumos delēcijas tika novērotas 20p13, CHRNB3, DLG2, GRIP1 un SLC1A1. DLG2 kodē ar membrānām saistītas guanilāta kināzes (MAGUK) olbaltumvielas, kas ir daļa no postsinaptiskā bīvuma un mijiedarbojas ar receptoriem, jonu kanāliem un citām signalizējošajām olbaltumvielām. Citiem postsinaptiskā bīvuma locekļiem, kā PSD95 un SAP97, ir izmanīta izpausme šizofrēnijas plus epilepsijas gadījumā. GRIP1 ir glutamāta mijiedarbojošos receptoru loceklis, tam ir izmainīta izpausme smadzenēs šizofrēnijas gadījumā. SLC1A1 ir glutamāta transportieris un uzrāda saistību ar autismu spektra slimībām (26).

Vēl tika atrastas arī vairākas delēcijas, kas saistītas ar epilepsiju un šizofrēniju, un tās tika novērotas 5 no 235 gadījumiem, tās iekļāva duplikācijas 6q15, 16p13.2, 19p13.3, CHRNA7 (acetilholīna receptors) un SLCGA7. 6q15 duplikācijas satur MTR1E, kas kodē serotonīna receptorus, 16p13.2 reģions satur ABAT, kas kodē gammaamīnosviestskābes (GASS) transamināzi, kas ir atbildīga par GASS pārveidi par sukcinsemialdehīdu. No 235 gadījumiem 10 (4,3%) tika identificēta šizofrēnija plus epilepsija (26).

Viena no svarīgākajām epilepsijas plus šizofrēnijas saistībām ir 15q13.3 mikrodelēcija. Idiopātiskā epilepsija ir ģenētiski heterogēna ar vairāk kā 50 klīniskajām klasifikācijām. To raksturo ar epizodiskām lēkmēm, visbiežāk predisponējošais gēnu cēlonis ir nesen atklātā 15q13.3 hromosomas mikrodelēcija (27).

Viens no gēniem, kas atrodas šajā iztrūkstošajā gabalā ir CHRNA7, domājams, ir atbildīgs par biežajām krampju lēkmēm. Nesens pētījums liecina, ka 1 % no cilvēkiem ar epilepsiju ir 15q13.3 mikrodelēcija, kas ietver CHRNA7 gēnu, padarot šo mikrodelēciju šobrīd par visbiežāko ģenētisko epilepsijas cēloni (28).

15q13.3 mikrodelēcijai blakusesošie gēni tiek pārmantoti autosomāli dominantā veidā. Aptuveni 25 % no 15q13.3 mikrodelēcijām notiek no jauna, apmēram 75 % ir iedzimtas. Pēctečiem ir 50 % iespējamība mantot šo delēciju (28).

Citi bojājumi, kas iepriekš bija saistīti ar šo hromosomas bojājumu ir autisms, garīgā atpalicība un šizofrēnija. Ziņots, ka 15q13.3 delēcija sastopama 1 % no idiopātiskās ģeneralizētās epilepsijas slimniekiem (27). Šī delēcija sakārto indivīdus no šķietami veselīem līdz smagi skartiem. Šie atklājumi nozīmē, ka kopīgie mehānismi ir iesaistīti šķietami nesaistītu psihoneiroloģiska spektra traucējumu patoģenēzē, un ka ir nepieciešami jauni pētījumi, lai saprastu kompleksās ģenētiskās slimības (28).

## **1.5. Autisti un epilepsija**

Autisms ir heterogēna neuroattīstības slimība, ko definē kā uzvedības traucējumus, kas saistīti ar sociālo spēju kvalitātes samazināšanos; iztēle, komunikācijas spējas un valodas prasmes ir ierobežotas attīstības laikā. Daudzos gadījumos ir mācīšanās grūtības (29). Autismam ir trīs galvenās pazīmes – komunikācijas ierobežotība vai tās neesamība vispār, savstarpējās komunikācijas mijiedarbības un reaģēšanas spējas trūkums (30). Pazīmes, kuras var diagnosticēt parasti parādās pirms 3 gadu vecuma. Autismu var novērot 13 no 10 000 iedzīvotājiem (29).

Autisms nav slimība, tas ir sindroms ar vairākiem ģenētiskiem un neģenētiskiem cēloņiem. Galvenie izveides nosacījumi ir saistīti ar hromosomu anomālijām, monogēno

sindromu (ieskaitot nestabilās X hromosomas sindromu), epilepsijas encefalopātiju un neirometaboliskām slimībām, kā arī ietver kopīgus gēnus ar šizofrēniju un epilepsiju (29). Ir pieņemts, ka autismam ir spēcīga ģenētiskā bāze, tā iedzimtība ir paredzama 90 % gadījumu (30). Ir atrasts arī ar autismu saistīts gēns 2 hromosomā, kas kodē SCN1A un SCN2A, var būt jutīgi gēni lēkmju attīstībai (31).

Saistība starp autismu un epilepsiju ir bijusi zinātnieku acu lokā jau vairākas dekādes. Tos saistība jau tika aprakstīta pirms 60 gadiem (32). Autisms un epilepsija ir heterogēnas slimības, kam ir atšķirīgas etioloģijas un patoloģijas. Galvenā klīniskā atšķirība, kas atšķir autismu un ar to saistītās slimības ir izvairīšanās no sociālās saskarsmes. Epilepsijas galvenais rādītājs ir atkārtojošas lēkmes. Autisms un epilepsija nav retas slimības, to izplatība no 100 bērniem ir 5,8 autisi un 7,1 ar epilepsiju slimie. Bērniem ar autismu un epilepsiju reizē ir sliktāka attīstība nekā tiem, kas slimo ar katru slimību atsevišķi (31). Epilepsijas biežums autisma gadījumā svārstās no 5 līdz 38,3 % (33).

Tāpat kā autisma gadījumā var attīstīties epilepsija, tas var notikt arī pretēji. Vienai trešdaļai bērnu ar epilepsiju ir risks saslimt ar autisma spektra slimību. Ir vairāki pētījumi, kas liecina, ka epilepsija var tieši ietekmēt kognīciju un uzvedību, un ir dažādas epileptiskas slimības ar uzvedības fenotipu, kas līdzīgs autismam (30). Kā arī bērniem ar epilepsiju un garīgo atpalcību, ir palielināts risks saslimstībai ar autismu nekā tiem, kuri ir intelektuāli normāli (34).

## 1.6. Simptomātiskā epilepsija

Simptomātiskai epilepsijai ir noteikts pamatcēlonis (35). Galvenie lēkmju izraisošie faktori ir metabolie cēloņi, trauma, neuroloģiski cēloņi, kā audzēji, CNS infekcijas, alkohola lietošana, medikamentu lietošana un pārdozēšana, karstums u.c. (18).

Ir jānošķir divas pacientu grupas. Vienā simptomātiskās epileptiskās lēkmes ir akūtas kā atbildes reakcija uz sistēmisku slimību vai cerebrālu insultu, otrā grupā ir slimnieki ar vēlīno simptomātisko epilepsiju sakarā ar persistējošu galvas smadzeņu bojājumu. Dažām patoloģijām, tādām kā galvas smadzeņu bojājumu. Dažām patoloģijām, tādām kā galvas smadzeņu trauma, insults un intrakraniālās infekcijas, var novērot gan akūtas, gan vēlīnās simptomātiskās epilepsijas izpausmes, kas bieži vien savstarpēji nav saistītas.

Fokālās krampju lēkmes visbiežāk vērojamas akūtu cerebrālu insultu gadījumos; sistēmisko slimību pacientiem var būt gan parciālas vienkāršas lēkmes, gan arī ģeneralizētas toniskas kloniskas, multifokālas miokloniskas lēkmes, retāk cita tipa paroksizmi. Kompleksās parciālās epileptiskās lēkmes sakarā ar komatozā stāvokļa iespējamību nav viegli

diagnosticējamās, tā kā tās ir saistītas ar apziņas traucējumiem. Sistēmisku akūtu slimību gadījumos agrīnās simptomātiskās epileptiskās lēkmes izpaužas kā sekas straujām metabolām pārmaiņām, kuras izraisījušas galvas smadzeņu funkciju traucējumus. Tāpēc bieži vien šīs lēkmes smagu dismetabolu encefalopātiju gadījumos ir grūti kupējamas, kamēr nav novērsti vitālo funkciju traucējumi (5).

**Akūtas simptomātiskas krampju lēkmes:** parasti tiek sekmīgi apturētas, un notiekošais tiek uzskatīts par izbeigušos procesu, kam nav nepieciešama tālāka ilgstoša profilaktiska pretepilepsijas terapija. To iespējamie cēloņi ir šķidrums un elektrolītu līdzsvara traucējumi (hipernatrēmija, hiponatrēmija, hipokalcēmija, hipomagnēzija), cukura diabēta gadījumā, vairogdziedzera slimību gadījumā, porfīrija, akūta aknu encefalopātija, intoksikācija (alkohols, narkotiskas vielas – kokaīns, amfetamīni, organiskie šķīdinātāji-, medikamenti, to pārdozēšana) (5).

- Akūti simptomātiski epileptiski traucējumi var izveidoties šķidrums un elektrolītu līdzsvara traucējumu gadījumā. Fokālas un ģeneralizētas toniski klonisku krampju lēkmes var novērot hipernatrēmijas gadījumā. Hiponatrēmijas dēļ arī veidojas akūtas encefalopātijas risks ar simptomātiskiem ģeneralizētiem toniskiem kloniskiem krampjiem un pat *status epilepticus* (5). Zems magnija vai kalcija līmenis, vai abu kopā atsevišķos gadījumos var būt saistīts ar lēkmju un epilepsijas attīstību. Zems magnija vai kalcija līmenis tiek attiecīgi saukti par hipomagnēmiju un hipokalcēmiju, un šie stāvokļi var radīt neironu uzbudināmību. Šī neironu hiperuzbudināmība var radīt situāciju, ka bieži veidojas lēkmes. Palielināts lēkmju rašanās risks magnija un kalcija trūkuma gadījumā ir gan pieaugušajiem, gan bērniem (36). Simptomātiskās fokālās un toniski kloniskas lēkmes hiperkalciēmijas gadījumos ir reti sastopamas, parasti tās novēro hiperparatireoīdisma gadījumos (5).

- Vairogdziedzera slimību gadījumos akūtas simptomātiskās epileptiskās lēkmes biežāk izpaužas hipotireozes slimniekiem, miksēdēmas komas gadījumā kā toniski kloniski un miokloniski krampji, kas izzūd pēc atbilstošas hormonu līmeņa stabilizācijas (5).

- Polifīrijas slimniekiem akūtas intermitējošas porfīrijas epizodes laikā 15 % pacientu var būt ģeneralizēti toniski kloniski krampji, kas var liecināt par porfīrijas krīzi (5).

- Akūtas aknu encefalopātijas gadījumos epileptiskas lēkmes parasti sākas kā multifokāls mioklonuss, pēc tam pārejot ģeneralizētu toniski klonisku krampju formā. Samērā bieži lēkmes novēro pēc aknu pārstādīšanas (5).

- Intoksikācija ar alkoholu un narkotiskajām vielām un medikamentiem atsevišķos gadījumos var izraisīt akūtas simptomātiskas epileptiskas lēkmes. Tās parasti izpaužas ģeneralizētu tonisku klonisku krampju veidā. Narkotisko vielu upuriem epileptiskas lēkmes ir retākas, tomēr ģeneralizētas toniski kloniskas lēkmes konstatētas 5 % no kokaīna lietotājiem –

neatliekamās medicīniskās palīdzības pacientiem. Lēkmes novērotas arī pēc amfetamīna lietošanas un organisko šķīdinātāju ieelpošanas (5).

Kopš senatnes ir zināms, ka alkohols izraisa lēkmes, bet šīs attiecības ir sarežģītas. Ziņots lēkmes un *status epilepticus* rodas gan intoksikācijas, gan straujas lietošanas atcelšanas (abstinences) gadījumā. Tās var rasties arī no sekundāras komplikācijām, kas rodas no alkohola lietošanas, kā asinsizplūdums smadzenēs, išēmiskās triekas un galvas traumām.

Alkohols darbojas kā GASS-A bezodiazepīnu receptoru kompleksa un N-metil-D-aspartāta (NMDA)-glutamāta receptoru depresants. Abstinences lēkmes parasti parādās 24 līdz 72 stundas pēc pēdējās devas un pirms delīrija 5 % neārstētos gadījumos. Mērenas alkohola devas var izcelt epileptiformas slimnieku EEG, neiespaidot to lēkmju rašanās sliksni, bet pēdējie pētījumi ir saistīti ar lēkmēm, kas radušās no apskurbuma. Dažiem pacientiem pārtraucot alkohola lietošanu ir nepieciešams lietot pretepilepsijas – pretkrampju līdzekļus.

Lai gan abstinences lēkmes nevajadzētu ārstēt ar pretepilepsijas līdzekļiem, vairums alkoholiķiem ir simptomātiskas un abstinences lēkmes. Šos pacientus var veiksmīgi ārstēt ar pretepilepsijas vielām. Drošākās no šīm vielām ar ilgstošu pretkrampju efektu un īsu sadalīšanās pusperiodu ir valproāts vai ar ilgu pussabrukšanas periodu – fenobarbitāls (37).

Alkohola abstinences lēkmju izplatība tiek lēsta no 2 līdz 9 % no alkohola atkarīgām personām. Personām, kurām ir bijušas šāda veida lēkme, ir lielāka iespēja piedzīvot vēl lēkmes turpmākās alkohola abstinences epizodēs. Lēkmju atkārtotāšanās risks pēc 6 – 12 stundām ir apmēram no 13 līdz 24 % neārstētiem pacientiem (38).

- Simptomātiskās lēkmes, kas saistītas ar medikamentu lietošanu aprakstītas 1.5.1. nodaļā.

**Vēlīna simptomātiskā epilepsija:** ir kā iepriekš notikuša galvas smadzeņu bojājuma sekas pēc nenoteikta perioda (sākot no viena līdz diviem vai vairāk gadiem) attīstās tā sauktā statiskā encefalopātija, kad pacientam izveidojušās attiecīgas epileptogēnās zonas. Dominējošais lēkmju tips – parciālas vienkāršas motoras, parciālas kompleksas un ģeneralizētas toniski kloniskas lēkmes, bet ģeneralizēto simptomātisko lēkmju spektrs var būt arī plašāks. Lēkmju cēloņi minēti zemāk (5).

- Visbiežāk epileptiskās problēmas skar pacientus ar galvas smadzeņu asinsrites traucējumu sekām. Viena daļa no tiem ir ar bērībā pārciestiem cerebrāliem insultiem, kas pēc anamnēzes daudzos gadījumos ir hipoksiskas izcelsmes, no tiem 50 % konstatē epilepsiju. Ir uzskats, ka vaina jāmeklē ģenētiskajās anomālijās, bet epilepsiju atzīst par simptomātisku sakarā ar nepietiekamiem pierādījumiem par ģenētiskā faktora ietekmi. Otrā insulta slimnieku

grupā (gan ar išēmiskās, gan hemorāģiskiem insultiem anamnēzē) epilepsijas pacientu skaits ir zemāks – 15 % no insulta slimniekiem (5).

Apmēram 10 % no visiem insulta pacientiem piedzīvo lēkmes, sākot no insulta sākuma līdz vairākiem gadiem pēc tam. Populāciju pētījumos insults ir viens no parastākajiem epilepsijas cēloņiem pacientiem vecākiem par 35 gadiem. Apmēram 5 līdz 20 % no visiem indivīdiem, kuriem ir insultss, būs sekojošas lēkmes, bet epilepsija attīstīsies tikai mazai daļai no šīs grupas (5).

• Lēkmes pēc infarkta tiek klasificētas kā agrīnas un vēlīnas, attiecībā uz laiku pēc kura lēkmes attīstīsies. Pats agrākais lēkmju sākums ir no 1 līdz 2 dienām pēc išēmijas. Gandrīz puse no pacientiem piedzīvo lēkmi 24 stundu laikā pēc infarkta. Pacientiem ar išēmisko insultu epilepsija attīstās 35 % pacientiem ar agrīnām lēkmēm un 90 % pacientu ar vēlīnām lēkmēm (39). Ģeneralizēts *status epilepticus* var būt dzīvībai bīstama komplikācija pēc akūta išēmiska infarkta (40).

• Neuroinfekciju jomā reziduāla epilepsija novērota samērā bieži. 20 gadu periodā pēc nervu sistēmas infekcijas slimību pārslimošanas neprovocētas epileptiskas lēkmes bija 6,8 % pacientu (5).

Smadzeņu infekcijas ir meningīts, meningoencifalīts, encefalīts, cista vai abscess, kas var izraisīt tūlītēju vai aizkavētu epilepsiju. Attīstītajās valstīs galvenie izraisītāji ir HIV, malārija un tuberkuloze (35). CNS infekcijas kā meningīts, encefalīts, smadzeņu abscess vai subdurālas empiēma var izraisīt arī akūtas simptomātiskas lēkmes (41).

Visaugstākais risks ir vīrusu encefalītu pārslimojušiem pacientiem (20% ar akūtiem krampjiem sākuma periodā, 10% - bez lēkmēm akūtajā fāzē). Bakteriālā meningīta gadījumā – attiecīgi 13% un 2,4% gadījumu. Aseptisko meningītu grupā epilepsijas riska pakāpe bija niecīga. *Herpes simplex* encefalīta pacientiem biežāk novēroja fokālas epileptiskās lēkmes (5).

• Galvas smadzeņu traumatisko bojājumu sekas. Trešā lielā epilepsijas riska grupa ir pacienti pēc galvas smadzeņu traumatiska bojājuma (5).

Agrīnās pēc traumatiskās lēkmes parādās pēc galvas traumas vienas nedēļas laikā. Šie ir akūti simptomātiski gadījumi un neuzrāda epilepsiju, taču pacientiem ar agrīnām lēkmēm ir lielāks risks pēc traumatiskās epilepsijas attīstībai, apmēram no 17 līdz 33 procentiem pacientu ar agrīnām lēkmēm attīstīsies epilepsija. Lielākā daļa lēkmju (72 līdz 84 %) parādās pirmajās dienās un tās ir ģeneralizētas toniskas – kloniskas, vēlākas vairāk kā puse ir vienkāršas parciālas lēkmes (42).

Pēc traumatiskās epilepsijas lēkmes parādās vairāk kā pēc vienas nedēļas pēc galvas traumas. Epilepsijas sastopamība 10 gadus pēc traumatiska smadzeņu ievainojuma ir

novērtēta kā 2 %. Pacienti iegūt epilepsiju ir lielāka iespēja gadījumos, ja tiem ir agrīnas lēkmes, intrakraniālais asinsizplūdums vai smadzeņu kontūzija, galvaskausa lūzums. Pēc traumatiskās lēkmes var būt saistītas ar tipiskām patoloģiskām izmaiņām, kas ir novērojamas smadzeņu traumas gadījumā. Apmēram 40 % indivīdu ar pēc traumatisko epilepsiju, slimības sākums ir 6 mēnešu ietvaros, 50 % viena gada ietvaros, un 80 % divu gadu laikā pēc galvas ievainojuma, kā arī pēc traumatiskā epilepsija var sākties vairāk kā 15 gadus vēlāk. Lēkmes parasti ir sekundāri ģeneralizētas; primārā ģeneralizētā epilepsija pēc galvas traumas nav dokumentēta (42).

**Galvas smadzeņu audzēji:** Simptomātiskā epilepsija galvas smadzeņu audzēju gadījumā apmēram 40 % pacientu ir viens no pirmajiem signāliem par slimību, turklāt intervāls līdz diagnozes precizēšanai parasti ir diezgan liels. Šie audzēji galvenokārt tiek pieskaitīti labdabīgo audzēju grupai ar nosacīti labāku prognozi, bet ja lēkmes tiek novērotas jau diagnosticēta galvas smadzeņu audzēja gadījumā, prognoze ir sliktāka, jo pacientu dzīvildze ir saīsināta un epileptisko lēkmju kupēšana apgrūtināta.

Nosacīti labdabīgo audzēju gadījumos epileptiskās lēkmes ir kupējamas 40 % pacientu, bet pēc operācijas veikšanas 80 % gadījumu, pacientam saņemot terapiju (5).

**Galvas smadzeņu attīstības defekti:** fokālas galvas smadzeņu attīstības anomālijas tika konstatētas 15 – 20 % pieaugušo pacientu ar grūti ārstējamu epilepsiju. Viens no galvenajiem epileptogēno aktivitāti izraisošajiem attīstības defektiem ir fokāli kortikālā displāzija, kas parasti lokalizējas pieres vai deniņu daivās un izpaužas kā galvas smadzeņu pusložu kroku sabiezējums un pelēkās vielas diseminācija baltajā smadzeņu vielā (5).

**Progresējošās deģeneratīvās slimības:** populācijā novērots palielināts epilepsijas risks vecumdienās, kas saistīts ar demenci. Vecumdienās epilepsija ir vispārpieņemta saistībā ar visām neurodeģeneratīvajām slimībām, vienīgi izslēdzot Parkinsona slimību un motoro neironu slimības (35). Piemēram, Alcheimera slimības pētījumos reģistrēti 15 % pacientu ar epilepsiju (5).

### 1.6.1. Medikamentu izraisītas simptomātiskās epilepsijas lēkmes

• **Neiroleptiķi s. Pretšizofrēnijas vielas s. Atipsihotiskās vielas s. Lielie trankvilizatori.** Šie termini tiek lietoti, jo šīs vielas samazina psihomotoro uzbudināmību un kontrolē psihožu simptomus. Kā alternatīvie termini antipsihotiskām zālēm ir neiroleptiķi un lielie trankvilizatori. Neviens no šiem terminiem nav apmierinošs. Termins neiroleptiķi drīzāk attiecas uz blakus efektiem nekā uz terapeitisko efektu un lielie trankvilizatori neattiecas uz

galveno klīnisko aktivitāti un termins antipsihotiskās vielas tiek lietots, jo tāds parādās *Nacionālajā Britu Formulārā* (10).

Galvenā terapeitiskā neiroleptiķu lietošana ir, lai samazinātu halucinācijas, murgus, nemieru un psihomotoro uzbudinājumu šizofrēnijas, mānijas vai psihozes gadījumā. Šīs zāles tiek lietotas arī profilaktiski, lai novērstu šizofrēnijai raksturīgāko simptomu atkārtosanos. (textbook) Tie darbojas trankvilizējoši (nomierinoši) un tiem piemīt antipsihotiska īpašība, tāpēc tos bieži lieto dažādu psihisko slimību – psihožu ārstēšanā, tām ir raksturīgi augstākās nervu darbības traucējumi, kuru dēļ zūd smadzeņu spēja pareizi atspoguļot ārpusauli, analizēt un sintezēt saņemtos kairinājumus un uz tiem pareizi reaģēt. Psihozes laikā slimniekam rodas dažādas izmaiņas psihē: apziņas aptumšošanās, garastāvokļa pārmaiņas (mānija – trakums vai arī depresija), kā arī produktīvā simptomātika – murgi (izteicieni neatbilstoši īstenībai, iedomas par sevi u.c.) un halucinācijas (dažāda neesošu sajūtu uztveršana – redzes, dzirdes utt.), piemēram, šāda slimība ir šizofrēnija (9).

Neiroleptiķi samazina motoro aktivitāti un skeleta muskuļu tonusu, jo tie kavē retikulāro formāciju un galvas smadzeņu kustību centros realizē kontroli pār muguras smadzeņu darbību. Šos līdzekļus var iedalīt pēc ķīmiskās uzbūves šādās grupās:

1) fenotiazīna atvasinājumi (aminazīns (hlorpromazīns), triflazīns (trifluoperazīns), levomepromazīns, ftorfenzazīns u.c.), lieto ne tikai kā antipsihotiskos līdzekļus, lieto arī kā antidepresantus, sirds asinsvadu paplašinātājus, antiaritmiskos līdzekļus, pretvemšanas līdzekļus u.t.t.) Amiazīnam piemīt izteikta sedatīva darbība, tas samazina skeleta muskulatūras tonusu un motoro aktivitāti, tāpēc to plaši izmanto šizofrēnijas, maniakālo stāvokļu un citu psihožu gadījumos. Tioproperazīnam piemīt ļoti spēcīga antipsihotiska un pretvemšanas darbība, 150 reizu lielāka kā aminazīnam.

2) Butirofenona atvasinājumi (haloperidols, droperidols, triflurperidols u.c.) Haloperidolu izmanto galvenokārt psihisko slimību ārstēšanā, tam piemīt ļoti izteiktas antipsihotiskas, trankvilizējošas un pretvemšanas īpašības. Tas ir viens no spēcīgākajiem neiroleptiskajiem līdzekļiem – 50 reizes spēcīgāks par amiazīdu. Adrenobloķējošā aktivitāte haloperidolam ir stipri vājāka nekā amiazīdam, nepazemina asinsspiedienu, bet M holinobloķējošu, atropīnam līdzīgu, īpašību nav.

3) Difenilbutilpiperidīna atvasinājumi (pimozīds, fluspirilēns, penfluridols).

4) Tioksantēna atvasinājumi (hlorprotiksēns, tiotiksēns, u.c.).

5) Dibenzodiazepīna atvasinājumi (klozapīns), klozapīns izraisa spēcīgu sedatīvu darbību, tas neizraisa ekstrapiramidālos traucējumus, jo pašam preparātam piemīt centrāla holinobloķējoša darbība. Uzska, ka klozapīns bloķē tikai ap 20 % D<sub>2</sub> receptoru, bet galvenā darbība realizējas bloķējot D<sub>4</sub> receptorus limbiskajā sistēmā. To lieto šizofrēnijas

uzbudinājuma, halucināciju, murgu un maniakālu stāvokļu kupēšanai (9). Klozapīnam piemīt augsta afinitāte pret 5-HT<sub>2</sub> receptoriem (10).

6) Indola atvasinājumi (rezerpīns, karbidīns, sertindols), rezerpīns, kā citi neiroleptiskie līdzekļi neizraisa ekstrapiramidālus traucējumus terapeitiskās devās, tas var pat mazināt šos traucējumus, kā arī kombinācijā ar citiem neiroleptiskajiem līdzekļiem pastiprināt to antipsihotisko darbību. Šo iemeslu dēļ rezerpīnu reizēm izmanto šizofrēnijas ārstēšanai tās starplēkmju periodos, sevišķi, ja pacientam ir paaugstināts asinsspiediens. Fenilindola atvasinājumu sertindolu rekomendē šizofrēnijas slimniekiem stabilas remisijas stāvoklī, reti izraisa ekstrapiramidālus traucējumus (diskinēzijas). To skaidro ar sertindola selektīvo limbiskās dopamīnerģiskās sistēmas (nosaka apziņu, emocijas un garastāvokli) neironu un D<sub>2</sub> receptoru, kā arī serotonīna 5-HT<sub>2</sub> receptoru kavēšanu. Sertindola pamatindikācija ir smagās šizofrēnijas norises formas – īpaši katatonā šizofrēnija (sastingums ar negatīvismu, mutismu u.c. traucējumiem), kad preparāta ietekmē smagā simptomātika mazinās 5 – 7 dienu laikā. Savukārt remisijas stāvoklī mazina domāšanas traucējumus, depresiju un reducē šizofrēnijas negatīvo simptomātiku – pasivitāti, motivācijas un enerģijas trūkumu.

7) dažādas struktūras (sulpirīds, molindons, remoksiprīds, u.c.), sulpirīds izraisa antidepresīvu efektu, tāpēc parasti to lieto kopā ar citiem neiroleptiskajiem līdzekļiem pie vāji noritošas šizofrēnijas, slābanuma, migrēnas un kuņģa čūlas. Šizofrēnijas ārstēšanai lieto arī dihidroindolonu molindonu un dibenzoksazepīnu loksapīnu, kas reizēm palīdz pie tādām slimībām, kas nepadodas citu neiroleptisko līdzekļu ietekmei. Kā jaunākās paaudzes atipiskie neiroleptiskie līdzekļi šizofrēnijas un citu psihožu ārstēšanai minami olanzapīns, risperidons un risperidona atvasinājums paliperidons, amisulprīds, ziprazidons, zotepīns, kvetiapīns, perospīrons, asenapīns, iloperidons un aripirazols (9).

Lai gan antipsihotiķi samazina lēkmes. Tie darbojas kā lēkmju antagonisti, tie var izraisīt lēkmes alkohola lietošanas un abstinences (atcelšanas) gadījumā (43).

Neiroleptiķi uzrāda kopīgas īpašības, kā dopamīna receptoru bloķēšanu, ko var pamatot ar to terapeitisko iedarbību, ciešo saistību starp viņu aktivitāti bloķējot dopamīnerģiskos receptorus *in vivo* un to terapeitisko spēku.

Dopamīna receptoriem ir vairāki bioķīmiski un morfoloģiski apakštīpi. Lielākā daļa neiroleptiķu saistās ar dopamīna D<sub>2</sub> receptoriem, un šī aktivitāte veido antipsihotisko aktivitāti un to tieksmi izraisīt kustību traucējumus. Pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) studijas norāda, ka antipsihotiskais efekts ir iegūts, kad D<sub>2</sub> receptoru noslogojums ir 60 līdz 70 %. Lielāks saistīšanās līmenis ir saistīts ar ekstrapiramidālām kustību slimībām un hiperprolaktinēmiju (10).

Dzīvīvajās sistēmās, antipsihotiskās vielas konkurē ar endogēno dopamīnu. Tiek lēsts, ka sākumā 25% -40% no D<sub>2</sub> receptoriem aizņem endogēnais dopamīns (45).

**Tipiskās un atipiskās antipsihotiskās vielas :** termins atipiskie antipsihotiskie aģenti tiek lietots, lai atšķirtu jaunākās antipsihotiskās vielas no tradicionāliem (tipiskajiem) aģentiem kā hlorpromazīns un haloperidols. Atipisko aģentu pamatprincips ir spēja izraisīt antipsihotisku efektu bez ekstrapiramidālie blakusefektu, kā arī tiem piemīt paaugstināta efektivitāte pret pozitīvajiem un negatīvajiem psihozes simptomiem, kas radniecīga tipiskiem antipsihotiskiem (10).

**Tipisko antipsihotiku farmakoloģija:** visas šīs zāles ir darbojas efektīvi, kā dopamīna receptoru antagonisti, bet daudziem var būt papildus farmakoloģiskas īpašības, kas ietekmē to blakusparādību profilu. Pie tiem pieder fenotiazīni, kas iedalās vēl 3 grupās:

1) aminoalkilsavienojumi kā hlorpromazīns, antagonizē  $\alpha_1$ -adrenoreceptorus, histamīna H<sub>1</sub> – receptorus un muskarīna holīnerģiskos receptorus.  $\alpha_1$ -adrenoreceptoru un histamīna H<sub>1</sub> – receptoru blokāde izraisa sedatīvu efektu, tiklīdz  $\alpha_1$ -adrenoreceptoru blokāde izraisa arī hipotensiju, kā arī var izraisīt urinēšanas grūtības, sausu muti.

2) Piperidīna savienojumi kā tioridazīns un pipotiazīns ir līdzīgi hlorpromazīns, bet tie ir ļoti potenciāli muskarīna receptoru antagonisti.

3) Piperazīna savienojumi kā trifluoperazīns vai flufenazīns ir selektīvi dopamīna receptoru antagonisti, bieži izraisa ekstrapiramidālus efektus (10).

**Atipisko antipsihotiku farmakoloģija:** selektīvie D<sub>2</sub> receptoru antagonisti, pie tiem pieder benzamīdi, kā sulpirīds un aminosulprīds. Šie medikamenti ir augsti selektīvi D<sub>2</sub> receptoru antagonisti, izraisa ekstrapiramidālus traucējumus lietojot lielās devās, kas nav labi izprasts. Tiem arī trūkst sedatīvo un antiholīnerģisko īpašību. Tie var palielināt plazmas prolaktīna līmeni.

5-HT<sub>2</sub>-D<sub>2</sub> receptoru antagonisti ir otra lielākā atipisko antipsihotisko vielu grupa, kam piemīt 5-HT<sub>2</sub> receptoru īpašības. Piemēram, risperidons var darboties gan kā 5-HT<sub>2</sub>, gan dopamīna D<sub>2</sub> receptoru antagonists. Tam piemīt arī  $\alpha_1$ -adrenoreceptoru blokādes īpašības, kas var izraisīt vieglu sedatīvu efektu vai hipotensiju. Olanzapīns ir nedaudz vājāks D<sub>2</sub> receptoru antagonists nekā risperidons, bet tam piemīt antiholīnerģiska un histamīna H<sub>1</sub> receptoru blokādes aktivitāte, līdz ar to dod sedatīvu efektu (10).

**Epileptogēnie antipsihotiki:** absolūtais lēkmju skaits, kas ir ziņots saistībā ar neiroleptiku lietošanu, ir mazāks kā antidepresantu lietošanas gadījumā, bet tas varētu būt saistīts ar to, ka antipsihotikus lieto mazāks skaits cilvēku, nevis ar to epileptogenitātes potenciālu. Psihožu attīstība epilepsijas populācijā variē no 0,6 līdz 7,0 % vispārējās klīnikās un vairāk kā 27 % epilepsijas centros. Pretēji, šizofrēnijas pacienti ir vairāk tendēti uz

krampjiem, iespējams sakarā ar to kopīgiem veidošanās mehānismiem, ar psihosociāliem trūkumiem, deniņu daivas plastiskumu vai citiem kopīgiem patofizioloģiskiem mehānismiem.

Liela problēma ir, ja psihotiskiem pacientiem ir epileptiskas lēkmes. Pēc psihotisko pacientu pārbaudes, antipsihotiķi - neiroleptiķi tika izmantoti diezgan lielās devās. Fenotiazīniem bija 1,2 % lēkmju sastopamība 4 – 5 gadu pētījumā novērojot 859 neepileptiskus pacientus. Grupā, kura saņēma vairāk kā 1000 mg dienā hlorpromazīnu vai tā ekvivalentu sastopamība bija visaugstākā (9 %), un lēkmes bieži sākas uzreiz pēc zāļu lietošanas sākšanas vai devas palielināšanas. Taču pacientiem ar epilepsiju, lietojot neiroleptiķus lēkmju sastopamība samazinājās.

Epileptogēnais neiroleptiķu potenciāls ir atkarīgs no dopamīna  $D_1$  līdz  $D_2$  receptoru blokādes, kā arī glutamāta un GASS darbības līdzsvara.  $D_1$  agonistiem un  $D_2$  antagonistiem piemīt pretkrampju efekts. Pirmais jaunais atipiskais neiroleptiskais medikaments klozapīns bija saistīts ar EEG maiņām un devas atkarīgām lēkmēm 3,5 % pacientu, kas saņem 300 mg dienā. Pat pacientiem, kam dzīves laikā nav bijuši krampji bija krampju risks 5 % viena gada laikā un 1,3 % kopumā.

Jaunākajiem atipiskajiem antipsihotiķiem, kā olanzepīns un kvetiapīnam, krampju biežums ir 0,24 – 0,88 %, lielāks risks ir pacientiem, kam anamnēzē ir bijuši krampji. Zotepīns ir aģents, kas darbojas uz serotonīna un dopamīna receptoriem, ir devas atkarīgi krampji, vairāk kā 7,4 %, kam deva ir bijusi lielāka, kā 3900 mg dienā. Lēkmes ir retas pacientiem, kas lieto risperidonu un sertindolu, taču tiem bieži ir sastopama hiponatrēmija (37).

Iespējamie mehānismi, ar kuriem antipsihotiskās vielas pazemina krampju sliekšni, ir dopamīnerģiskā - holīnerģiskā līdzsvara traucējumi un GASS izsīkšana. Lēkmju iespējamība ir devas atkarīga, tāpēc jāizvairās no lielu devu lietošanas. Iespējams ir nepieciešama paralēli lietojama antikonvulsantu (pretepilepsijas zāļu) lietošana. Klozapīnu lietošanas un lēkmju saistība ir saistīta ar palielinātu devu un zāļu līmeni (46).

**Neiroleptiķu epileptogēnā potenciāla salīdzinājums**

<b>Lēkmes veidošanās potenciāls ir pārmērīgi augsts:</b>
Klozapīns
Loksapīns
Hlorpromazīns
<b>Diapazons, kas mazāks par 1,0 – 1,2 % lēkmju veidošanā:</b>
Flufenazīns
Tioridazīns
Prefenazīns
Trifluoperazīns
<b>Tipiskie aģenti ar mazāko lēkmju veidošanas aktivitāti:</b>
Haloperidols
Molindons
Pimozīds
<b>Aģenti ar zemu epileptogenitāti:</b>
Risperidons
Olanzapīns
Kvetiapīns

• **Antidepresanti:** par antidepresantiem sauc zāļu līdzekļus, ko lieto dažādu depresiju (depresīvo psihožu vai pēc senās terminoloģijas – melnholijas) un depresīvo stāvokļu ārstēšanā, pie kuriem raksturīgs visu psihisko traucējumu aizkavējums. Depresija ir viena no biežāk sastopamajām psihisko slimību izpausmēm. Tā attīstās maniākāli depresīvās psihozes un šizofrēnijas gadījumā, kā arī pēc smagām psihotraumām un lielā vecumā. Vairākums autoru uzskata, ka depresiju cēlonis ir neurotransmiteru traucējumi visās galvas smadzeņu daļās, kā arī hipotalāmā – hipofīzes – virsnieru trakta aktivācija ar pastiprinātu kortizola izdali. Sākumā, pētot mediatorus, pastiprināta uzmanība tika pievērsta adrenalīnam, noradrenalīnam, dopamīnam un acetilholīnam, taču pašlaik visvairāk tiek pētīta serotonīna jeb 5 – hidroksitriptamīna (5-HT) darbība, tādējādi ir izvirzīta depresijas „monoamīnu teorija”, jo vairāki medikamenti pavājina serotonīna atpakaļuzsūkšanos sinapsē un tādējādi sekmē garastāvokļa uzlabošanu.

Antidepressanti depresiju gadījumā galvenokārt ietekmē cilvēka emocionālo stāvokli – tie uzlabo garastāvokli, mazina grūtsirdību un apātiju, daži darbojas kā psihostimulatori, tas ir, palielina slimnieka fizisko un psihisko aktivitāti. Šī iemesla dēļ, tos reizēm sauc par timerētiskiem līdzekļiem, savukārt tos, kuriem piemīt sedatīva darbība sauc par timoleptiskiem līdzekļiem.

Antidepressantu terapijai raksturīgs:

- 1) antidepressanti pozitīvā nozīmē darbojas tikai uz patoloģiski pazeminātu garastāvokli;
- 2) to darbība nav tūlītēja, pozitīvs efekts (turklāt tikai 2/3 slimnieku) gaidāms vismaz pēc 1 – 2 nedēļām;
- 3) vispirms novēro antidepressantu blakusparādības, pie kurām pacients parasti adaptējas 10 dienu laikā;
- 4) bieži nepieciešama antidepressantu nomaiņa, to kombinēšana, kā arī papildterapijas līdzekļu lietošana;
- 5) antidepressanta nomaiņa viena darbības mehānisma grupas ietvaros ir mazefektīva;
- 6) dažu antidepressantu pārdozēšana var būt liktenīga;
- 7) pie antidepressantiem nepierod, bet pret tiem var attīstīties atcelšanas sindroms;
- 8) antidepressantu daudz maz stabils efekts sagaidāms tikai pēc vairāku mēnešu (vismaz 6) lietošanas.

Visus praksē lietojamus antidepressantus nosacīti klasificē pēc to ķīmiskās uzbūves bicikliskos, tricikliskos, tetracikliskos un atipiskos antidepressantos, bet pēc darbības mehānisma: monoamīnoksidāzes inhibitoros (neatgriezeniskas un atgriezeniskas darbības), serotonīna vai noradrenālīna atpakaļ saistīšanās inhibitoros, kā arī centrālo presinaptisko  $\alpha_2$  adrenoreceptoru antagonistos, serotonīna  $5HT_{1A}$  receptoru agonistos un serotonīna  $5HT_2$  receptoru antagonistos.

**Tricikliskie antidepressanti:** visplašāk līdz šim tiek lietoti tricikliskie antidepressanti imipramīns, dezipramīns, amitriptilīns, nortriptilīns, amoksapīns, pipofezīns, fluacizīns un tianeptīns. Imipramīnam piemīt vāji izteikta psihostimulējoša darbība, var izpausties arī sedatīvas īpašības, tas samazina grūtsirdību, apātiju un vienaldzību pret apkārtni, uzlabo garastāvokli un reizēm uzlabo psihomotoro aktivitāti. Imipramīnu lieto to psihožu ārstēšanai, kas noris ar depresijas simptomiem, kā arī depresīvo stāvokļu gadījumā, kuru izraisījuši neuroleptiskie līdzekļi. Tas traucē noradrenālīna un serotonīna atpakaļsaistīšanu centrālās nervu sistēmas adrenerģiskajās un serotonīnerģiskajās sinapsēs. Smagas saindēšanās gadījumā iestājas bezsamaņa un krampji, bet pēc apmēram 2,5 g devas – arī nāve. Tricikliskos antidepressantus nedrīkst lietot kopā ar monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem (9).

**Bicikliskie antidepresanti:** pārstāvis ir fluoksetīns, kas darbojas līdzīgi tricikliskajiem antidepresantiem, bet vairāk normalizējot serotonīnerģiskos procesus smadzenēs. Antidepresīvais efekts parādās 60 – 75 % gadījumu. Tāpat kā tricikliskos antidepresantus nevar lietot kopā ar MAO inhibitoriem. Līdzīgi fluoksetīnam darbojas fluvoksamīns, kas selektīvi kavē serotonīna neironālo satveri un nav sedatīvas darbības, tas var izraisīt krampjus (9).

**Tetracikliskie antidepresanti** ir maprotilīns, pirlindols, metralindols un mianserīns. Maprotilīns selektīvi kavē noradrenālīna atpakaļ atgriešanos nervu terminālēs, neietekmējot serotonīnerģiskos procesus. Reizēm palielinātās devās var izraisīt krampjus (9).

**Atipiskie antidepresanti:** pie tiem pieder trazodons, bupropions, venlafaksīns, desvenlafaksīns, nefazodons un milnaciprāns. Trazodons selektīvi bloķē tikai serotonīna atgriešanos nervā. Līdzās antidepresīvai darbībai tam piemīt arī anksiolītiska un spēcīga trankvilizējoša darbība, tādēļ to reizēm uzskata par „vāji potentu” neuroleptiķi (9).

**Monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI):** tie spēj uzlabot garastāvokli arī cilvēkiem ar veselū psihi, jo tiem piemīt stipra psihostimulējoša iedarbība. Monoamīnoksidāzes inhibitoru preparāti ir nialamīds, fenelzīns, izokarboksazīds, tranilcipromīns un moklobemīds. Šo preparātu centrālās darbības pamatā ir spējas neatgriezeniski vai atgriezeniski kavēt enzīma monoamīnoksidāzes aktivitāti, tāpēc tos sauc par monoamīnoksidāzes jeb MAO inhibitoriem (9).

**Serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (SASI):** tie darbojas antidepresīvi līdzīgi tricikliskajiem antidepresantiem, kā arī izraisa uzlabošanas obsesīvi kompulsīvo traucējumu un panikas lēkmju gadījumos. Pie tiem pieder bicikliskie antidepresanti fluoksetīns un fluvoksamīns, kā arī setralīns, zimelidīns, paroksetīns, duloksetīns, citaloprāms, buspirons (9)

**Epileptogēnie antidepresanti:** lēkmju risks pacientiem, kas lieto antidepresantus ir atkarīgs no trīs faktoriem: antidepresanta epileptogēnā vai pretepilepsijas potenciāla, no aktīvās vielas daudzuma, kas iekļūst smadzenēs, kas atkarīgs no devas, farmakokinētikas un transporta caur asins-smadzeņu barjeru, un no pacienta krampju sliekšņa, kas atkarīgs no ģenētiskajiem faktoriem, smadzeņu ievainojumiem, iepriekšējām akūtām simptomātiskām lēkmēm, un alkohola vai citu substanču lietošanas. Sarežģītie neurotransmiteru efekti, ko izraisa antidepresanti, padara neiespējamu piedāvāt vienkāršotus pieņēmumus par antidepresantu pretkrampju efektiem. Nesenos eksperimentālos pētījumos nonāca pie secinājuma, ka serotonīna un norepinefrīna līmeņa maiņa ir paaugstināts riska faktors lēkmju attīstībai (9).

Kopējā lēkmju sastopamība pacientiem, kas lieto antidepresantus pieņemamās devās un ar pareizu terapeitisko diapazonu, ir 0,1 – 4,0 %, to var salīdzināt gadījumu lēkmju skaitu, kas

ir 0,073 – 0,086 % vispārējā populācijā. Augstākais krampju rašanās risks tiek ziņots šādām vielu grupām: hetrocikliskajam antidepresantam hloripramīnam (0,5 % sastopamība un vairāk kā 2,1 % ar devu 350 mg dienā vai lielāku), un dopamīna-norepinefrīna specifiskajiem apakaļsaistīšanās inhibitoriem, piemēram, bupropions (0,4 % līdz 2,2 % ar devām, kas pārsniedz 450 mg dienā).

Tricikliskajiem antidepresantiem ir nākamais augstākais krampju lēkmju risks. Jaunākajiem selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem flukosetīnam, sertralīnam, fluvoksamīnam, citalopramam un paroksetīnam un serotonīna receptoru modulatoriem – trazodonam un nefrazodonam – ir vidējs lēkmju sastopamības risks. Vismazākais risks ir monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI).

Lēkmju biežums fluoksetīnam, paroksetīnam, fluvoksamīnam, venlafaksīnam un sertralīnam (augstākas devas nepieciešamas pie obsesīvi-kompulsīviem traucējumiem) ir 0,2 %, un mazāk nekā 0,1 % imipramīnam un amitriptilīnam un 0,04% mirtazapīnam, kas ir adrenoreceptoru antagonists, kas izdala norepinefrīnu un serotonīnu un bloķē dažus serotonīna receptorus. Jaunākās vielas nav lietotas pietiekamu ilgi, lai varētu noteikt ticamu novērtējumu par epileptogēno potenciālu.

Devas un efekta attiecībām var būt informatīva nozīme. Piemēram, buspropionam, ko šobrīd izmanto biežāk kā palīglīdzekli smēķēšanas atmešanai, nevis depresijas ārstēšanai, krampju veidošanās risks var sasniegt 2,2 %, ja deva pārsniedz 450 mg dienā. Risks ir zems apmēram 0,4 % zemām devām, un lēnas iedarbības zāļu forma pazemina krampju risku.

Lēkmes bieži rodas smagas triciklisko antidepresantu pārdozēšanas dēļ, tieši pirms sirds apstāšanās. Ārstēšanā jāietver alkalizāciju, lai izvairītos no ļaundabīgas aritmijas, bet lēkmes šādos apstākļos var būt ilgstošas un atkārtotošas, neskatoties uz pretkrampju medikamentu lietošanu. Sanfrancisko toksikoloģijas kontroles centrā tika novērots, kas pārdozējuši imipramīnu un amitriptilīnu lēkmes bija 29 % no pacientiem. Smaga jaunāko antidepresantu kā fluvoksamīns pārdozēšana devā, kas lielāka par 1500 mg, arī ir saistīta ar lēkmēm.

Lēkmju risks ir lielāks vecākiem cilvēkiem, kas var būt saistīts ar metabolisma un klīrensa samazināšanos. Toksiski daudzumi antidepresantu var akumulēties arī jauniem cilvēkiem. Aktīvā vielu koncentrācija ir atkarīga no vairākiem faktoriem:

1) uzņemot lielāku devu kā nepieciešams, piemēram, aizmirstot ieņemt devu paredzētajā laikā, uzņemot to divreiz, apvienojot ar citiem līdzīgas iedarbības medikamentiem, vai pašnāvības mēģinājuma gadījumā;

2) absorbcijas, kas var atšķirties no uztura klātbūtnes;

3) plazmas olbaltumvielām un medikamentiem, kas konkurēs par tām pašām saistīšanās vietām;

- 4) transporta caur asins-smadzeņu barjeru;
- 5) metabolisma un eksekrecijas mehānisma;
- 6) cigarešu un alkohola lietošanas (37).

1.2. tabula

**Antidepresantu epiletogēnā potenciāla salīdzinājums**

<b>Augstākais lēkmju veidošanās risks:</b>
hetrocikliskajam antidepresantam hloripramīnam ar devu 350 mg dienā vai lielāku
dopamīna-norepinefrīna specifiskajiem apakaļsaistīšanās inhibitoriem - buspirions
tricikliskajiem antidepresantiem
<b>Vidējs lēkmju veidošanās risks:</b>
selektīvajiem serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoriem: flukosetīnam, sertralīnam, fluvoksamīnam, citalopramam un paroksetīnam
serotonīna receptoru modulatoriem: trazodonam un nefrazodonam
<b>Vismazākais lēkmju veidošanās risks:</b>
Monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI)

• **Trankvilizatori** ir plaši lietotu preparātu grupa, kurus to daudzveidīgās farmakoloģiskās darbības dēļ sauc vēl arī par anksiolītiskiem (lat. *anxius* – satraukts, baiļpilns + gr. *lysis* – izšķīšana, līdzekļi pret trauksmainību), ataraktiskiem (gr. *ataraxia* – dvēseles miers) antifobiskiem līdzekļiem (gr. *anti* – pret + *phobos* – bailes; līdzekļi pret bailēm). Trankvilizatori noņem baiļu sajūtu, mazina sevišķi negatīvās emocijas, kā arī trauksmes un sasprigumu sajūtas, līdz ar to darbojoties nomierinoši. Lielākā daļa trankvilizatoru atvieglo miega iestāšanos, ko izmanto bezmiega ārstēšanā. Arī pirmās paaudzes H1 blokatori darbojas hipnosedatīvi, toties to anksiolītiskā darbība ir vāja, jo pacients var būt miegains un fiziski mierīgs, tomēr iekšēji viņš ir satraukts. Hipnotiskās darbības dēļ šie preparāti nav piemēroti pacientiem darba laikā, kas prasa augstu psihomotoro aktivitāti, kā arī tos nedrīkst lietot vienlaicīgi ar alkoholu, jo tas potencē trankvilizatoro darbību. Daži preparāti darbojas

eiforizējoši un izraisa atkarību, kā arī spēj kupēt īstas psihozes lēkmes. Lielākā daļa trankvilizatoru atslābina skeleta muskulatūru, tāpēc tos sauc par „centrāliem miorelaksantiem”.

Nomierinošās darbības dēļ trankvilizatorus lieto dažādu slimību kompleksajā terapijā, piemēram, stenokardijas, hipertensīvās slimības, miokarda infarkta, kuņģa čūlas un citiem slimniekiem, sagatavojot slimnieku uz operāciju, lai kupētu epilepsijas lēkmes utt. Ļoti plaši trankvilizatorus lieto arī psihopātiju vai neirožu ārstēšanā, kas parasti rodas no negatīviem psihiskiem pārdzīvojumiem un visbiežāk izpaužas kā histērija – sliecība uz savu ciešanu pārspīlēšanu, reakciju haotisms, rīcības un motivācijas trūkums, impulsivitāte, krampju lēkmes utt. – un kā neirastēnija jeb Bīrda slimība – nervu sistēmas vājums ar mūžīgu nogurumu, galvassāpēm, nesavaldību un nepatīkamām sajūtām.

Trankvilizatorus izmanto arī panikas traucējumu ārstēšanas sākumposmā, tomēr to efekts ir īslaicīgs un nenoturīgs. Stabilus rezultātus panikas ārstēšanā dod tikai ilgstoša antidepresantu lietošana.

Trankvilizatoru nomierinošais efekts parādās ātri, apmēram stundas laikā. Uzskata, ka trankvilizatori kavē zemgarozas centru (talāmusa un limbiskās sistēmas) uzbudināmību, kā arī polisinaptiskos spinālos refleksus, kas izraisa miorelaksāciju. Trankvilizatoru lielākā grupa ir benzodiazepīna atvasinājumi, kas savu ietekmi uz zemgarozas centriem realizē iedarbodamies uz specifiskiem benzidiazepīna receptoriem (BZD<sub>1</sub> jeb omega  $\omega_1$  un BZD<sub>2</sub> jeb  $\omega_2$ ) galvas smadzenēs. Šie receptori ir cieši saistīti ar inhibējošajiem gammaaminosviestskābes (GASS) receptoriem un hlorīda kanāliem, līdz ar to dodot GASS mimētisku, tas ir, nomierinošu efektu (9).

Trankvilizatori atšķiras no neuroleptiskajiem līdzekļiem ar to, ka tie psihožu gadījumos ir mazefektīvāki vai pat neefektīvi, ka veģetatīvo sistēmu tie praktiski neietekmē un nerada arī ekstrapiramidālus traucējumus, kā parkinsonismu. Visus trankvilizatorus nosacīti var iedalīt divās grupās:

1) līdzekļi, kas atslābina skeleta muskulatūru (centrālie miorelaksanti), darbojas pret krampjiem un izraisa miegu;

2) līdzekļi, kas maz ietekmē skeleta muskulatūru, nedarbojas pret krampjiem un neizraisa miegu (tā sauktie „dienas trankvilizatori”) (9).

Pie trankvilizatoriem ar skeleta muskulatūru atslābinošu darbību pieder benzodiazepīna atvasinājumi. To galvenie pārstāvji un iedarbība novērojama tabulā.

## Benzodiazepīna atvasinājumu darbība

Preparāts	Darbības						
	Nomie-rinoša	Pret-baiļu	Miega	Pretkrampju	Miorelak-sējoša	Eifori-zējoša	Atkarību izraisoša
Hlordiazepoksīds	++	++	+	+	++	+	+
Diazepāms	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
Nitrazepāms	+	++	+++	+++	++	++	+
Oksazepāms	++	+	+	+	+	+	+
Klonazepāms	+++	++	+	+++	+	++	+
Fenazepāms	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Medazepāms	++	+++	+	+	+	o	o
Tofizopāms	++	++	o	o	o	o	o

Intoksikācijas gadījumā ar benzodiazepīniem izmanto vēnā ievadāmo benzodiazepīnu specifisko antagonistu imidazobenzodiazepīnu. Tas konkurējoši bloķē benzodiazepīna receptorus.

Pie trankvilizatoriem ar niecīgu ietekmi uz skeleta muskulatūru pieder citi benzodiazepīnu atvasinājumi, kā medazepāms, tofizopāms, klobazāms, alpažolāms. Tā kā šie preparāti nerada miegu un maz ietekmē skeleta muskulatūru, tos dēvē par „dienas trankvilizatoriem”, un tos var lietot aktīvu profesiju pacienti. Pie tiem pieder arī citu ķīmisko grupu preparāti, piemēram, trimetozīns, mebikārs, benaktizīns, benzoklidīns un serotonīnagonists buspīrons (5HT<sub>1A</sub>), kā arī barbiturāts proksibarbāls un nootropais GASS-erģiskais līdzeklis fenibuts. 5HT<sub>1A</sub> agonistiem – azapironiem buspironam, hepironam un ipsapironam raksturīga efektīva anksiolītiska (prettrauksmes) darbība, kura izpaužas tikai pēc vairākām dienām, pat pēc nedēļas, un kuras ziņā tie tomēr nedaudz atpaliek no benzodiazepīniem. Šiem preparātiem nav miorelaksējošo un atikonvulsīvo īpašību. Buspironam piemīt antidepresanta darbība, tāpēc to rekomendē kā papildterapijas līdzekli depresiju un alkoholisma ārstēšanā (9).

Trankvilizatori izraisa vienus no bīstamākajiem fiziskajiem traucējumiem atceļot trankvilizatoru lietošanu. Strauja trankvilizatoru lietošanas pārtraukšana var izraisīt lēkmes, kā arī infarktu un sirds trieku. Lai samazinātu šos bīstamos simptomus, jālieto trankvilizatoru antagonisti. Galvenokārt trankvilizatoru izraisītās lēkmes ir lielās lēkmes jeb ģeneralizētās toniskās-kloniskās lēkmes (37).

• **Antikonvulsanti – pretepilepsijas līdzekļi:** šos līdzekļus izmanto hroniskas nervu slimības epilepsijas ārstēšanai. Tos lieto profilaktiski, lai nepieļautu vai samazinātu dažādās lēkmes, kā arī lai kupētu (pārtrauktu) ieilgušas krampju lēkmes – epileptiskos stāvokļus. Tie

neārstē epilepsiju, tie tikai samazina lēkmju biežumu un smagumu, kā arī samazina slimības progresēšanu.

Samazinot pretepilepsijas līdzekļa terapeitisko devu vai pēkšņi pārtraucot to lietot, slimniekam var rasties spējš slimības uzliesmojums – lēkmes kļūst biežākas un smagākas – pat līdz epileptiskam stāvoklim. Tāpēc īpaši jāpievērš uzmanība tam, lai stingri ievērotu visus ārsta priekšrakstus, kas attiecas uz šo preparātu dozēšanu un ārstēšanas ilgumu.

Pretepilepsijas līdzekļiem tiek izvirzītas noteiktas prasības:

- 1) tiem jādarbojas aktīvi un ilgstoši;
- 2) labi jāuzsūcas no gremošanas trakta;
- 3) vēlams, lai tie būtu iedarbīgi pie visām epilepsijas formām;
- 4) lai tie neizraisītu tādas blakusparādības kā miegainību, alerģiju, jo preparāti jālieto gadiem ilgi;
- 5) lai šie preparāti neizraisītu kumulāciju, pierašanu un medikamentozo atkarību;
- 6) lai tie nebūtu toksiski vai kā citādi kaitīgi.

Diemžēl mūsdienu preparāti atbilst tikai dažām prasībām, tomēr statistika rāda, ka mūsdienās medikamentozā terapija dod pozitīvu rezultātu 70 – 80 % epilepsijas gadījumu. Turklāt ir pacienti, kuriem lēkmes neatkārtojas pat pārtraucot pretepilepsijas līdzekļu lietošanu. To darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots, par cik nav skaidra pašas epilepsijas izcelsme, uzskata, ka šie preparāti epilepsijas perēklī samazina neironu uzbudināmību un nomāc patoloģisko impulsāciju (9).

Pretepilepsijas līdzekļu darbības mehānisms:

1. GASS mimētiska (agonistiska) darbība:
  - a) GASS transamināzes inhibīcija (valproāti, vigabatrīns);
  - b) GASS-A receptoru sensibilizācija (valproāti, fenobarbitāls, klonazepāms, primidons);
  - c) GASS atpakaļsaistīšanās inhibīcija (tiagabīns).
2. Gammahidroksisviestskābes (GHSS) antagonistiska darbība (valproāti).
3. CNS reakcijas sliekšņa paaugstināšana pret krampjus izraisošiem kairinātājiem, arī pret glutamātu un aspartātu:
  - a) nātrija antagonistiska darbība (valproāti, karbamazepīns, felbamāts, topiramāts, lamotrigīns, fenitoīns);
  - b) kalcija antagonistiska darbība (valproāti, etosuksimīds, mesuksimīds).
4. Uzbudinošo neiromediatoru (glutamāta) receptoru blokāde (gabapentīns).
5. Uzbudinošo neiromediatoru (glutamāta) atbrīvošanās kavēšana (lamotrigīns) (9).

Lielās epilepsijas krampju lēkmes profilaksei, lai tās nerastos, lieto barbitūrskābes atvasinājumu – miega līdzekli fenobarbitālu. Meklējot efektīvākus pretepilepsijas līdzekļus, tika sintezēti tā saucamie otrās paaudzes preparāti, kuri pārspēja fenobarbitālu pretkrampju aktivitātes ziņā un kuriem praktiski nebija iemidzinošas darbības, pie tiem pieder fenitoīns, mefenitoīns, primidons, karbamazepīns, oksakarbazepīns, klonazepāms, nitrazepāms, kā arī valproiskābe – valproāti. Krampju lēkmju profilaksei lieto arī diurētisko līdzekli acetazolamīdu, kā arī citu karbanhidrāzes inhibitoru sultiāmu. *Status epilepticus* gadījumā tiem ieteicamas diazepāma un klonazepāma intravenozās, kā arī rektālās zāļu formas. Jaunākie preparāti ir felbamāts un gabapentīns (9).

Mazās epilepsijas lēkmju profilaksei lieto sukcinimīdus etosuksimīdu, mesuksimīdu, metsuksimīdu un oksazolidinedionus trimetadionu, parametadionu, kā arī valproiskābi, klonazepāmu un nitrazepāmu.

Psihomotoro lēkmju jeb psihisko ekvivalentu profilaksei lieto karbamazepīnu, fenitoīnu, primidonu, klonazepāmu, valproiskābi, fenazepāmu un nitrazepāmu.

Kā jaunākie pretepilepsijas preparāti minami topiramāts, levetiracetāms, progabīds, zonisamīds, pregabalīns, lakozamīds un tiagabīns. Tiagabīns šķiet visdaudzsološākais, tas ir selektīvs GASS atpakaļsaistīšanās inhibitors, tam ir plaša spektra aktivitāte pret dažādiem lēkmju veidiem (9).

Paaugstināts lēkmju skaits var parādīties dažādu iemeslu dēļ pacientiem ar epilepsiju, kas saņem pretepilepsijas vielas. Dažreiz lēkmes var izraisīt neatbilstoša zāļu izvēle pacienta lēkmju tipam. Piemēram, karbamazepīns var saasināt bērniības bezkrampju vai nepilngadīgo mioklonisko epilepsiju, gabapentīns var saasināt mioklonisko epilepsiju, kas parasti ir no rītiem satrūkstas nesaprotot, kas noticis, var būt izolētas krampju lēkmes.

Lēkmes var būt kā izpausme neirotoksicitātei lielākai daļai pretepilepsijas vielu. Strauja pārdozēšana, kā pašnāvības mēģinājumi, ir īpaši lēkmju izraisoša. Zāļu mijiedarbība no politerapijas bieži var radīt toksicitāti, kas var ietvert lēkmes, neskatoties uz saprātīgām devām, kumulatīvo efektu uz CYP 450 dēļ. Valproāts un gabapentīns var izraisīt toksisku encefalopātiju ar miokloniskām un ģeneralizētām lēkmēm.

Riska faktori pastiprinātām lēkmēm ar augstu pretkrampju vielu līmeni iekļauj: iepriekš pastāvošu epileptiformu EEG diagrammā, biežas lēkmes, bērniības lēkmju sindromu, garīgu atpalcību vai lielu smadzeņu bojājumu un politerapiju (37).

## 2. METODEDES UN MATERIĀLI

Pētījums ir retrospektīvs, aprakstošs un analītisks, bez kontroles grupu. Pētījuma objekts ir RPNC ambulatori konsultatīvās nodaļas pacienti ar F2 diagnozi (n=82), kam anamnēzē ir minēti bezsamaņas stāvokļi. Pacientu vecums ir no 18 gadiem.

Dati tiks iegūti aptauju rezultātā; nepieciešamības gadījumā tie tiks papildināti no medicīniskās dokumentācijas (ieraksti ambulatorajā kartē, epikrīzes, neirologa apskates rezultāti).

Atlases veids – piedalīties pētījumā tika aicināti visi pacienti ar F2 kategorijas diagnozi, ambulatorās pieņemšanas laikā divreiz nedēļā viena mēneša garumā.

Iekļaušanas kritēriji – F2 kategorijas diagnoze kā pamatsaslimšana.

Izslēgšanas kritēriji – pacientu nevēlēšanās atbildēt uz anketas jautājumiem un pacienti ar aizdomām par nepareizu diagnozi, nekorekti uzstādīta F2 kategorijas diagnoze.

Rezultātu apkopošanai tiks izmantoti vispārpieņemtie aprakstošās statistikas rādītāji un lielumi.

### 3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Pētījumā tika analizēti 82 pacienti. Divi pacienti (1964. un 1968.g., vīrieši) no pētījuma izslēgti, jo bija šaubas par viņu F2 diagnožu korektumu (1. – slimo ar neirosifilisu, atkārtoti bija epileptiformi stāvokļi; 2. – slimo ar jauktu saistaudu saslimšanu), kā arī tika izslēgta 1 paciente, jo nevēlējās atbildēt uz anketas jautājumiem.

Pacientu atbildes bija ļoti dažādas, un viņi paši nespēja atbildēt uz jautājumiem par epileptisko lēkmju sastopamību un cēloni, tādēļ tika izmantotas ambulatorās kartes papildus informācijas iegūšanai. Daudzi no aptaujātajiem respondentiem nespēja adekvāti uztvert jautājumu būtību un viņu anketas nebija analizējamas, kā arī izraisīja pacientu aizdomīgumu un pat agresivitāti, kas skaidrojams ar šo pacientu smago psiholoģisko slimību.

Pacienti bieži sūdzējās par ar slimību saistītām parādībām, kā, piemēram, pusmūža vecuma pacienti bieži atbildēja, ka bieži apjūk vai pat zaudē samaņu ieejot lielveikalos, apjūk pilsētas centrā un nespēj atrast ceļu mājup. Daudzi no pacientiem stāstīja par „krampjiem” ikru muskuļos, it sevišķi naktīs, kā arī rokās un acu plakstiņu raustīšanos; viens no pacientiem sūdzējās par krampjiem plecu joslas muskulatūrā (savulaik tās tika diagnosticētas, kā tikoīdas spaidu kustības).

Sievietes, retāk vīrieši, pieminēja īslaicīgu ģīboņus – karstās, smacīgās telpās, pirtī, ilgstoši braucot transportā, pēc stingra gavēņa un ilgstošiem dievkalpojumiem, („ortostātiskie ģīboņi”), zobārsta vizītēs, piemēram, ieraugot asinis „psihogēnie ģīboņi”. Dažiem pacientiem bija samaņas zudums uz hipertensīvās krīzes fona, vienai pacientei uzreiz ieņemot lielu klonazepāma devu terapeitiskos nolūkos, cita ģībusi pēc vienreizējas olanzapīna devas, kā arī viena īslaicīgi zaudējusi samaņu vairākas reizes dažādu iemeslu dēļ, piemēram, pēc pirts, ilgstoši stāvot autobusā, anafilaktiskas reakcijas ietvaros. Daudzi stāstīja par dažāda veida nelabuma „lēkmēm” ar bailēm, sirdsklauvēm, svīšanu, trīci, pārsvarā panikas lēkmju un depresīvo sindromu ietvaros.

Viens pacients stāstīja par samaņas zudumu un anteroretrogrādo amnēziju pēc galvas traumas, cits par „krampjiem” uz neiroleptiķu lietošanas fona (neiroleptiskais sindroms).

Vairāki pacienti sūdzējās par atmiņas robiem, „atslēgšanos”, kas sakrita ar psihotiskiem uzliesmojumiem, ko pēc epikrīzēs minētā pavadīja apziņas aptumsums un halucinators apjukums.

Pārsvarā visi šie pacienti bija izmeklēti sakarā ar šiem traucējumiem un būtiska somatoneiroloģiska simptomātika patoloģija netika konstatēta.

Vienam pacientam tika konstatētas tā saucamās Kloosa lēkmes (psihisko automātismu sindromu ietvaros, periodiski pacientam rodas sajūta, ka nespēj pakustēties, padomāt, nevalda pār sevi).

Divām sievietēm vienai 20, otrai 31 gadi, kopš bērnības tika uzstādīta bērnības epilepsijas diagnoze, kas izpaudās polimorfu lēkmju veidā bez samaņas zuduma (disforijas lēkmes ar izteiktu agresivitāti vai raudāšanu, „tiltiņiem” jeb *arcus hystericus*), daudzveidīgiem psihopatoīdiem traucējumiem, fragmentāro psihotisko simptomātiku, socializācijas adaptācijas grūtībām. Pieaugušo vecumā diagnoze mainīta uz F20.80 („cita veida šizofrēnija”).

Kopumā pacientu skaits ar iepriekšminētajām sūdzībām bija 34 pacienti, kas sastāda 43 % no pētāmajiem pacientiem.

Sakarā ar lielu klīnisko nozīmi sīkāk tika analizēti pacienti ar nepārprotamu simptomātiku: grand mal tipa lēkmēm, un bērnības/jaunības gadu epilepsiju.

Pētījumā pacienti ar epileptiska tipa lēkmēm tika sadalīti 4 grupās, lai raksturotu epilēkmju cēloņu sastopamību.

**1. grupā** ir 6 pacienti (7,6%) ar bērnības/jaunības gadu epilepsiju.

4 bija pacienti (5,1%), kuriem epilepsija bija pirmsskolas vecumā:

- 1) sievietei 32 g. no 10 mēn. līdz 10 g.v. bija sastopami toniskie kloniskie krampji;
- 2) sievietei 38 g. bērnībā bija epileptiskās lēkmes;
- 3) sievietei 58 g. bērnības episindroms;
- 4) vīrietim 63 g. bērnības episindroms, taču nekas nav bijušas lielās lēkmes.

2 pacientiem (2,5%) (siev. 50 g. un vīr. 37 g.) ir idiopātiskā nakts epilepsija, kas bija sastopama pusaudžu gados. Pēc ilgstoša, mierīga perioda šiem pacientiem sākās šizofrēnija, paranoīdā forma.

**2. grupu** veidoja 14 pacienti (17,7%) ar dažādu vielu un stāvokļu izprovocētām epileptiskām reakcijām un epileptiskiem sindromiem.

Visiem šiem pacientiem ir paranoīdās šizofrēnijas diagnoze (F20).

**2. grupas pacienti un viņu epilepsijas lēkmes dzīves laikā un to cēloņi**

Nr.	Dzimums, vecums	Epilepsijas lēkmes dzīves laikā un cēloņi
1.	Vīrietis, 38 g.	Medikamentu izprovocēta (Clozapini 300 mg, Aminazini (hlorpromazols) 300 mg dnn., Haloperidoli 15 mg dnn.)
2.	Vīrietis, 20g.	1x epilēkme, suicīda mēģinājums ar vairākā psihotropām vielām (amitriptilīns, hlorproteksēns un amfetamīns reizē)
3.	Vīrietis, 39 g.	Medikamentu izprovocēta lēkme, lietojis Axura pašārstēšanās ceļā
4.	Sieviete, 64 g.	Neiroleptiķu izraisīta lēkme (medikaments – haloperidols)
5.	Sieviete, 82 g.	Neiroleptiķu izraisīta lēkme (medikaments – haloperidols)
6.	Sieviete, 40 g.	Episindroms uz farmakoterapijas fona (Leponex (klozapīns), Serquel (Quetiapinum), Paroxethine lielās devās reizē)
7.	Vīrietis 45 g.	Agrīns CNS bojājums, medikamentu izraisīts episindroms (amitriptilīns, tizercīns, hlorproteksēns)
8.	Vīrietis 34 g.	Strauji atceļot nātrija valproātu, kas tika izmantots augmentācijai, pirmoreiz radās epileptiska lēkme
9.	Vīrietis 44 g.	Epilēkme saules dūriena un alkohola ietekmē
10.	Vīrietis 45 g.	Alkohola reibums ar krampjiem
11.	Vīrietis 38 g.	Vairāku narkotiku izprovocētas epileptiskas reakcijas
12.	Vīrietis 53 g.	Alkohola abstinence ar krampjiem
13.	Vīrietis 39 g.	Alkohola abstinence ar krampjiem
14.	Sieviete 50 g.	Epileptiska lēkme sakarā ar bradiaritmiju

**3. grupā iekļauti 5 pacienti (6,3%) ar simptomātisko epilepsiju.**

Vīrietis 31 g. – simptomātiska postraumatiska epilepsija (pēc suicīda mēģinājuma krītot no liela augstuma).

Vīrietis 36 g. - diagnoze F25 (šizoafektīvi traucējumi) ar garīgo atpalcību, epilepsijas lēkmes kā seku parādība pēc agrīnas CNS saslimšanas, jaukta tipa encefalopātija un simptomātiskā epilepsija ar retiem ģeneralizētiem toniskiem kloniskiem krampjiem, kā arī abstinences sindroms

Vīrietis 42 g. – agrīns CNS bojājums ar garīgo atpalcību, simptomātiskā epilepsija ar ģeneralizētiem toniskiem kloniskiem krampjiem.

Sieviete 50 g. – simptomātiska epilepsija sakarā ar toksisko encefalopātiju (pēc suicīda mēģinājuma ilgstoši atradās komā, bija aknu un nieru mazspēja).

Vīrietis 30 g. – simptomātiska epilepsija („toksiska encefalopātija”).

**4. grupā** ir 2 slimnieki (2,5%), kam bija aizdomas par abu saslimšanu līdzpastāvēšanu.

Vīrietis 22 g. (F21 – šizotipiski traucējumi), no 20 g.v. lēkmes arī dienas laikā (atslēgšanās, toniski kloniskas psihomotoras lēkmes)

Vīrietis 30 g., no 20 g.v. izvērstas toniski kloniskas lēkmes, pēdējā pusgada laikā ar biežumu 1 līdz 3 reizes mēnesī.

Abiem šiem pacientiem praktiski vienlaicīgi sākās idiopātiskās "lielās" epilepsijas lēkmes un šizofrēniska simptomātika.

Apkopojot rezultātus vērojams, ka 18 pacienti (23%) pacienti kategoriski noliedza anketā minētus simptomus un arī viņu medicīniskā dokumentācijā nebija datu par lēkmjveida stāvokļiem, 34 pacienti (43%) sūdzējās par paroksizmiem līdzīgiem stāvokļiem, taču pārsvarā visi šie pacienti bija izmeklēti sakarā ar šiem traucējumiem un būtiska somatoneiroloģiska simptomātika patoloģija netika konstatēta, un 27 pacientiem (34%) tika novērotas epileptiskas lēkmes, kas galvenokārt bija medikamentu izprovocētas, kā zināms šizofrēniska spektra pacienti lieto dažādus medikamentus, bet galvenā no šīm grupām ir neiroleptiķi, kas samazina dopamīna aktivitāti smadzenēs, taču literatūras apskatā jau minēts, ka arī dopamīna samazināta aktivitāte var izraisīt epileptiskas lēkmes. Kā arī 3 pacientiem no 2. grupas epilēkmes izraisīja alkohola reibums vai abstinence.

Ja kopējo epilepsijas lēkmju un akūtu epilepsijas lēkmju izplatību salīdzina pētāmai grupai ar literatūrā aprakstīto, tad šajā gadījumā pētāmā grupā epileptiskās un akūtās lēkmes sastopamas 34%, tad literatūras datus tā bija 1,08%. Pētāmā grupā epileptisko lēkmju izplatības rādītāji ir daudz lielāki, kas var būt saistīts ar citiem dzīves apstākļiem, pētāmās grupas, kā arī diagnozes pareizību.

4. grupā ir 2 pacienti (2,5 %) ar simptomātisko epilepsiju, kam epilepsija un šizofrēnija attīstījās vienlaicīgi, salīdzinot ar literatūras datiem, kur epilepsija ievērojami bija saistīta ar paaugstinātu šizofrēnijas risku, relatīvais risks bija 2,48. Pētāmajā grupā aprēķinot relatīvo risku, kā pacientus, kuriem pazīme izpaudās pret tiem kam nē, relatīvais risks ir 2,5, kas salīdzinot ar literatūras datiem gandrīz sakrīt, ir praktiski vienāds.

1. grupas pacienti, kam bijusi bērnības/jaunības gadu epilepsija, iespējams ir uzstādīta nepareiza diagnoze, jo šizofrēniskus traucējumus ir diezgan grūti atšķirt no autiska spektra traucējumiem, kuros epileptisko lēkmju sastopamība ir daudz biežāka nekā šizofrēnijas gadījumā.

2. grupā novērojams, ka divām pacientēm epileptiskās lēkmes izraisīja medikaments haloperidols, kam ir vērojams mazākais lēkmju veidšanās risks, pēc tā var secināt, ka ne vienmēr medikamenti ar mazāko epileptogenitāti neizraisīs lēkmes, protams, viss ir atkarīgs no devas, šajā gadījumā deva netika norādīta, līdz ar to nevar spriest par to, ka haloperidolam piemistu lielāka epileptogenitāte.

Iespējams 2. grupas pacientiem būtu visrūpīgāk jāapsver terapija. Jo daudziem lēkmes izraisījuši medikamenti ar augstu epileptogēno potenciālu, kā arī vairākiem lēkmes radušās alkohola reibumā vai abstinencē, tāpēc vajadzētu izsvērt tālāku pacientu ārstēšanas metodiku, iespējams kādam no tiem nepieciešams paralēli lietot pretepilepsijas medikamentus.

Taču jautājums par šizoepilepsijas diagnozi prasa papildus ģenētiskos izmeklējumus, lai noskaidrotu epilepsijas attīstības iespējamību un noteiktu idiopātisko epilepsijas diagnozi.

## 4. SECINĀJUMI

1. Darba hipotēze nav apstiprinājusies – šizofrēnijas slimnieki diezgan bieži apraksta dažādas lēkmes – pārsvarā ģīboņus, somatoformas lēkmes (23%), bet lielai daļai (34%) tiek konstatētas un dokumentētas arī īstās epileptiskas lēkmes.

2. 7,6 % slimnieku bērnībā/jaunībā bija diagnosticēta un ārstēta epilepsija, un pieaugušā vecumā tika diagnosticēta šizofrēnija.

3. 17,7 % pacientu ir simptomātiskas epilēkmes, šī ir heterogēna grupa, taču lēkmes pārsvarā izraisījušas medikamentu kombinācijas.

4. 6,3 % pacientu ir diagnosticēta simptomātiska epilepsija, tai skaitā, kas radusies pēc tišiem paškaitējumiem.

5. 2,5 % pacientu pastāv šizofrēnijas un epilepsijas komorbiditātes, šīs slimības parādījušās vienlaicīgi.

## 5. PATEICĪBAS

Pateicība tiek izteikta „Rīgas Psihiatrijas un Narkoloģijas Centra” vadībai par atļauju izstrādāt bakalaura darbu ambulatori – konsultatīvā nodaļā un šīs iestādes ārstei-psihiatrei Marinai Losevičai par metodisko ieteikumu sniegšanu un organizatorisko palīdzību materiālu vākšanā, kā arī respondentiem par atbalstu darba izstrādāšanā, aizpildot anketas.

## 6. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. **Cascella Nicola G., Schretlen David J., Sawa Akira.** SCHIZOPHRENIA AND EPILEPSY: IS THERE A SHARED SUSCEPTIBILITY? *Neurosci Res.*, 2009, April, Vol. 63(4), p. 227–235.
2. Epilepsy Society. *The tests. Information produced in March 2010* [atsauce 14.04.2012.].  
Peejams: <http://www.epilepsysociety.org.uk/AboutEpilepsy/Diagnosis/TheTests>.
3. **Eglītis I.** *Psihiatrija*. Rīga: Izdevniecība „Zvaigzne”, 1974. 166 lpp.
4. **Снежневский А. В.** *Справочник по психиатрии*. Москва: Издательство „Медицина”, 1985, с. 416.
5. **Vītols E.** Simptomātiskā epilepsija - kas tā ir? *Žurnāls „Latvijas Ārsts”*, 2011. gada decembris.
6. Medline Plus – trusted health information for you. *Seizures* [atsauce 10.04.2012.]. Pieejams: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003200.htm>.
7. **Schachter Steven C, Pedley Timothy A., Wilterdink Janet L.** Evolution of first seizure in adults. *Up to Date database*, October, 2011.
8. Medline Plus – trusted health information for you. *Generalized tonic-clonic seizure* [atsauce 10.04.2012.]. Pieejams: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000695.htm>.
9. **Purviņš I., Purviņa S.** *Praktiskā farmakoloģija, 4., pārstrādātais un papildinātais izdevums*. Rīga: Zāļu infocentrs, 2011. 896 lpp.
10. **Gelder Michael, Harrison Paul, Cowen Philip.** *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry – 5th ed.* Great Britain: Oxford University Press, 2006. 846 lpp.
11. **Beghi Ettore, Spagnoli Paola, Airoidi Larissa, et al.** Emotional and affective disturbances in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior Nr. 3*, 2002, p. 255–261.
12. Epilepsy. *Mental complications in connection with epilepsy* [atsauce 03.04.2012.].  
Peejams: <http://www.epilepsy.dk/Handbook/Mental-complications-uk.asp>.
13. **Heckers Stephan.** Neurobiology of Schizophrenia Spectrum Disorders. *Annals Academy of Medicine*, May 2009, Vol. 38 No. 5, p. 431-432.
14. DSM-5: The Future of Psychiatric Diagnosis - *Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders* [atsauce 05.04.2012.]. Pieejams: <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/SchizophreniaSpectrumandOtherPsychoticDisorders.aspx>.
15. **Попов Ю.В., Вид В.Д.** *СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ*. "Экспертное бюро-М", 1997. - 496 с.

16. **Снежневский А. В.** *Шизофрения клиника и патогенез.* Москва: Издательство „Медицина”, 1969.
17. **Букацик Н.И.** ШИЗОЭПИЛЕПСИЯ: ВОЗМОЖНОСТЬ СОЧЕТАНИЯ. "Науки о человеке", Томск: СибГМУ, 2010, с.113.
18. **Trimble Michael R.** *Biological psychiatry – 3rd ed.* USA: John Wiley & Sons Ltd., 2010.
19. **Gelisse P, Samuelian J C, Genton P.** Is schizophrenia a risk factor for epilepsy or acute symptomatic seizures? *Epilepsia*, 1999, Nov;40(11):1566-71.
20. **Buchanan Robert W, Lewish Shon W.** *Facts Facts: Schizophrenia (2nd edition).* GBR. Oxford: Health Press Limited, 2007, p.66.
21. **Daikhin Yevgeny, Yudkoff Marc.** Compartmentation of Brain Glutamate Metabolism in Neurons and Glia. *JN The Journal of Nutrition*, 130: 1026S–1031S, 2000.
22. **Chugani Harry T, Chugani Diane C.** Imaging of Serotonin Mechanisms in Epilepsy. *Epilepsy Currents*, Vol. 5, No. 6 (November/December), 2005, p. 201–206, Blackwell Publishing, Inc.
23. **Bagdy Gyorgy, Kecskemeti Valeria, Riba Pal, et al.** Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, 2007, 100, p. 857–873.
24. Epilepsy. *How the brain works* [atsauce 03.04.2012.]. Peejams: <http://www.epilepsy.dk/Handbook/Mental-complications-uk.asp>.
25. **Bertrand Daniel.** Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors and Epilepsy. *Epilepsy Currents* Vol. 2, No. 6 (November/December), 2002, p. 191–193, Blackwell Science Inc.
26. **Stewart Larissa R, Hall April L, Kang Sung-Hae L, et. al.** High frequency of known copy number abnormalities and maternal duplication 15q11- q13 in patients with combined schizophrenia and epilepsy. *BMC Medical Genetics*, 2011, Vol. 12, p. 154 – 164.
27. **Mulley J C, Dibbens L M.** Chipping away at the common epilepsies with complex genetics: the 15q13.3 microdeletion shows the way. *Genome Medicine*, 2009, Vol. 1, Issue 3, Article 33.
28. **Helbig Ingo, Mefford Heather C., Sharp Andrew J., et al.** 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Supplement*.
29. **Peake Deirdre, Notghi Lesley M, Philip Sunny.** Management of epilepsy in children with autism. *Current Paediatrics*, 2006, 16, p. 489–494.
30. **Combi R, Redaelli S, Beghi M, et al.** Clinical and genetic evaluation of a family showing both autism and epilepsy. *Brain Research Bulletin* Vol. 82, 2010, p. 25–28.
31. **Tuchman Roberto, Moshe Solomon L, Rapin Isabelle.** Convulsing toward the pathophysiology of autism. *Brain & Development* Vol. 31, 2009, p. 95–103.

32. **Tuchman Roberto, Cuccaro Michael, Alessandri Michael.** Autism and epilepsy: Historical perspective. *Brain & Development* Vol. 32, 2010, p. 709–718.
33. **Tuchman Roberto, Rapin Isabelle.** Epilepsy in autism. *Lancet Neurology*, 2002; Vol. 1, p. 352–58.
34. **Berg Anne T, Plioplys Sigita.** Epilepsy and autism: Is there a special relationship? *Epilepsy & Behavior* Vol. 23, 2012, p. 193–198.
35. **Angus-Leppan Heather, Parsons Linda M.** Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. *MEDICINE* Vol. 36, 2011, p. 571-578.
36. **Jae Allen.** *Magnesium, Calcium, and Epilepsy*, livestrong.com [atsauce 18.04.2012]. Pieejams: <http://www.livestrong.com/article/481434-magnesium-calcium-and-epilepsy/>.
37. **Schachter Steven C.** Drugs & Their Contribution to Seizures. Epilepsy.com [atsauce 12.04.2012.]. Pieejams: [http://professionals.epilepsy.com/wi/print\\_section.php?section=drugs#drugs\\_antipsych](http://professionals.epilepsy.com/wi/print_section.php?section=drugs#drugs_antipsych).
38. Chapter 5 Alcohol withdrawal management [atsauce 25.04.2012]. Pieejams: [http://www.health.gov.au/internet/alcohol/publishing.nsf/Content/877AC32A7ADD8AECA2576C00007B5C7/\\$File/evid5.pdf](http://www.health.gov.au/internet/alcohol/publishing.nsf/Content/877AC32A7ADD8AECA2576C00007B5C7/$File/evid5.pdf)
39. **Silverman Gregory, Isaac E, Restrepo Lucas, et al.** Poststroke Seizures. *Arch Neurol.*, 2002, Vol. 59, p.195-202.
40. **Camilo Osvaldo, Goldstein Larry B.** Seizures and Epilepsy After Ischemic Stroke. *Stroke*, 2004, Vol. 35, p. 1769-1775.
41. **Kim M A, Park K M, Kim S E, et al.** Acute symptomatic seizures in CNS infection. *European Journal of Neurology*, 2007, N. 15, p.34-37.
42. **Evans Randolph W, Pedley Timothy A, Wilterdink Janet L.** Post-traumatic seizures and epilepsy. *Up to Date database*, January 2012.
43. **Larson Michael F, Morse Jennifer S, Talavera Francisco, et al.** Alcohol-Related Psychosis Medication. *Medscape*, May 25, 2011.
44. EPILEPSY.COM/PROFESSIONALS. *Antipsychotics* [atsauce 04.04.2012.]. Pieejams: [http://professionals.epilepsy.com/page/thera\\_antipsych.html](http://professionals.epilepsy.com/page/thera_antipsych.html).
45. Addictions and recovery, *Withdrawal*, March 26, 2012 [atsauce 11.04.2012]. Pieejams: <http://www.addictionsandrecovery.org/withdrawal.htm>.

## 7. PIELIKUMI

1. pielikums

**LU Eksperimentālās un klīniskās medicīnas  
institūta zinātniskās izpētes komisijas atļauja**

Apstiprināts: LUEKMI ZP sēdē  
03.02.2012.

### **LATVIJAS UNIVERSITĀTES EKSPERIMENTĀLĀS UN KLĪNISKĀS MEDICĪNAS INSTITŪTA ZINĀTNISKĀS IZPĒTES ĒTIKAS KOMISIJA**

#### **PIETEIKUMS**

##### **I. PROJEKTA VADĪTĀJS**

Vārds, uzvārds Marina Loseviča Zinātniskais grāds: ārsts Amats psihiatrs  
Zinātniskās iestādes nosaukums Rīgas Psihiatrijas un Narkoloģijas Centrs  
Nodaļa ambulatorā - konsultatīvā Adrese Rīga Tvaika 2, LV-1005  
Tāl. 67080156 Fakss \_\_\_\_\_ E-pasts batischeva@inbox.lv

**II. PROJEKTA NOSAUKUMS** Paroksizmālie stāvokļi šizofrēniska spektra pacientiem:  
„Rīgas Psihiatrijas un Narkoloģijas Centra” dati.

##### **III. PROJEKTA IZPILDĪTĀJI**

Vārds, uzvārds Ieva Jeske Zinātniskais grāds \_\_\_\_\_ Amats \_\_\_\_\_  
Zinātniskās iestādes nosaukums Latvijas Universitāte Medicīnas fakultāte  
Nodaļa \_\_\_\_\_ Adrese Šarlotes 1a, Rīga, LV-1001  
Tāl. 22037149 Fakss \_\_\_\_\_ E-pasts ieva.jeske@inbox.lv

##### **IV. PROJEKTA KOPSAVILKUMS**

###### **A. PĒTĪJUMA OBJEKTI**

Iezīmēt: Cilvēki   
Dzīvnieki \_\_\_\_\_

**B. PĒTĪJUMA PROTOKOLA VĒSTURE UN PAMATOJUMS** (iesk. izskaidrojumu **vienkāršā, saprotamā valodā**, uzrādot zinātnisko jautājumu, kuru šis pētījuma protokols risinās).

Tiks pētīti paroksizmālie stāvokļi endogēniem slimniekiem, kā arī šizofrēniskā spektra slimību un epilepsijas komorbitātes. Šiem pacientiem ir iespējamās ģenētiskas kopsakarības, piemēram, kopīgie gēni. Šādiem pacientiem tiks pētītas šo stāvokļu izraisošas zāļu interakcijas, kā antidepresantu, neiroleptiķu lietošana vai arī strauja garastāvokļa stabilizatoru lietošanas pārtraukšana, ar asinsvadu bojājumiem saistītie faktori, toksisku vielu izraisošs lēkmes, kā arī tiks pētīti sekundārie faktori.

Pirmo reizi Latvijā tiks veikts šāda veida pētījums, kā arī dati tiks apkopoti pirmo reizi.

C. PĒTĪJUMA PROTOKOLA ĪSS APRAKSTS (iesk. informāciju **vienkāršā, saprotamā valodā** par metodiku un tehnoloģiju, piem., paredzamais pētījumu objektu skaits un to vecums, asins daudzums, ievadītās zāles un medikamenti, aptaujas lapas, testi utt.).

Paredzamais pētījuma objekts ir RPNC ambulatori konsultatīvās nodaļas pacienti ar F2 diagnozi, kam anamnēzē ir minēti bezsamaņas stāvokļi Pacientu vecums ir bez ierobežojuma, skaits 25-30.

Pētījums ir retrospektīvs, aprakstošs un analītisks, bez kontroles grupas.

Lai pētītu paroksizmālo stāvokļu biežumu un veidus tiks izmantotas pacientu aptaujas lapas un anamnēzes, lai iegūtu statistiskus rezultātus. Rezultātu apkopošanai tiks izmantoti vispārpieņemtie aprakstošās statistikas rādītāji un lielumi.

Dokumentācijai un medicīnisko datu iegūšanai tiks izmantota ambulatorā medicīniskā dokumentācija.

Mēs veicam anonīmu aptauju šīs ambulances apmeklētāju vidū ar nolūku izzināt paroksizmālo stāvokļu biežumu pacientiem ar šizofrēniska spektra saslimšanām.

Dati tiek ievākti aptaujas rezultātā, gadījumos, kad pacients nepieciešamos datus sniegt nespēj/nevēlas vai pie ārsta nāk tikai piederīgie/aizbildņi, tiek izmantota ambulatorā kartē esošā informācija. Par to atsevišķi pacients informētas netiks, jo tam nevarētu būt ietekme uz pacientu veselību.

Jautājumi:

1. Vai Jūs piekrītat atbildēt uz 5 jautājumiem?
  - Jā
  - Nē
2. Vai Jums kādreiz tika konstatēta epilepsijas (krītošās kaites) diagnoze?
  - Jā
  - Nē
3. Vai Jums ir kādreiz dzīvē, tai skaitā bērnībā:
  - a) Bijuši krampji
  - b) Esat zaudējis samaņu
  - c) Esat „atslēdzies”
  - d) Staigājis/runājis miegā
  - e) Nonācis kādā vietā, nesaprotot kā tur nokļuvis
  - f) Cits variants \_\_\_\_\_
4. Ja jā – kas šos stāvokļus izprovocēja?
  - a) Alkohols
  - b) Karstums
  - c) Zāles \_\_\_\_\_
  - d) Stress
  - e) Cits variants \_\_\_\_\_
5. Vai Jūs esat izmeklēts sakarā ar šīm sūdzībām?
  - Jā – atklāts, ka slimoju arī ar epilepsiju
  - Jā – iemesls nav atrasts
  - Jā – neko neteica, lika nedzert
  - Nē, neesmu
  - Cits variants \_\_\_\_\_

Paldies par sadarbību! Ar savu parakstu/parakstot šo formu Jūs atļaujat izmantot Jūsu atbildes mana pētniecības darba veikšanai.

Paraksts\_\_\_\_\_

#### D. PĒTĪJUMA IZPILDES TERMIŅI

Sākums 05.01.2012.

Beigas 30.04.2012.

E. PĒTĪJUMA NORISES VIETA (-AS) VSIA „Rīgas Psihiatrijas un Narkoloģijas Centrs” ambulatorā konsultatīvā nodaļa, Tvaika iela 2.

F. DAĻĒJA ATKLĀTĪBA: Ja pilna informācija pētījuma gaitā cilvēkiem kā pētniecības objektiem netiek sniegta, izskaidrot šāda protokola nepieciešamību, kā un kad objekti tiks informēti.

Kad tiks pabeigts pētījums pacienti tiks informēti par rezultātiem konsultāciju vai rakstveidā par rezultātiem, lai sniegtu informāciju par to kā labāk cīnīties ar paroksizmiem stāvokļiem, kādas zāles labāk lietot un no kā izvairīties.

#### V. RISKI PRET IEGUVUMIEM

1. Izskaidrot būtību un riska pakāpi iespējamiem ievainojumiem, sāpēm, stresa, diskomforta, cilvēka neaizskaramības pārkāpumiem un citām blakus parādībām, kas izraisītas cilvēkiem vai dzīvniekiem protokola izpildes gaitā.

Risks-tiek pagarināts pacientu pieņemšanas laiks par 5-10 minūtēm, jo pacienti, ar iepriekšēju piekrišanu, atbildēs uz aptaujas jautājumiem.

Iespējamais diskomforts- nepatīkamas atmiņas.

2. Izskaidrot veiktos pretpasākumus, lai mazinātu traumas risku un aizsargātu pētniecības objektu tiesības un labklājību.

Tiks nodrošināta pacientu konfidencialitāte, tiks ievērota anonimitāte un veikta strukturāli īsa intervija, lai neaizkavētu pacientus.

3. Izskaidrot šo pētījuma potenciālos ieguvumus (i) pētījuma objektiem, (ii) sabiedrībai un cilvēcei.

(i) Tiks uzsvērti lēkmju profilakses pasākumi (atturēšanās no alkohola, miega režīms u.c.), tiek papildināti pacientu anamnētiskie dati, kas var izrādīties noderīgi plānojot uzturošo terapiju.

(ii) Tiek apzināts patiens lietu stāvoklis un kādi faktori ietekmē šizofrēniskā spektra slimību saistību ar epilepsiju. Pirmo reizi Latvijā tiks apkopoti dati par šo slimību komorbiditātēm.



2. pielikums

**Rīgas Psihiatrijas un Narkoloģijas  
centra pētījuma veikšanas atļauja**

Mēs veicam anonīmu aptauju šīs poliklīnikas apmeklētāju vidū, ar nolūku uzzināt vai pacientiem ir bijuši paroksizmālie stāvokļi un ar ko tie varētu būt saistīti.

1. Vai Jūs piekrītat atbildēt uz šīs anketas jautājumiem?
  - Jā
  - Nē

Ja Jūs uz šo jautājumu atbildējāt ar „Jā”, tad, lūdzu, atbildiet uz nākamajiem jautājumiem.

2. Vai Jums kādreiz tika konstatēta epilepsijas (krītošās kaites) diagnoze?
  - Jā
  - Nē

3. Vai Jums ir kādreiz dzīvē, tai skaitā bērnībā:

- g) Bijuši krampji
- h) Esat zaudējis samaņu
- i) Esat „atslēdzies”
- j) Staigājis/runājis miegā
- k) Nonācis kādā vietā, nesaprotot kā tur nokļuvis
- l) Cits variants \_\_\_\_\_

4. Ja jā – kas šos stāvokļus izprovocēja?

- f) Alkohols
- g) Karstums
- h) Zāles \_\_\_\_\_
- i) Stress
- j) Cits variants \_\_\_\_\_

5. Vai Jūs esat izmeklēts sakarā ar šīm sūdzībām?

- a. Jā – atklāts, ka slimoju arī ar epilepsiju
- b. Jā – iemesls nav atrasts
  - i. Jā – neko neteica, lika nelietot alkoholu
  - ii. Jā – neko neteica, lika nedzert zāles
  - iii. Nē, neesmu
  - iv. Cits variants \_\_\_\_\_

Paldies par sadarbību! Ar savu parakstu/parakstot šo formu Jūs atļaujiet izmantot Jūsu atbildes mana pētniecības darba veikšanai.

Paraksts \_\_\_\_\_

Datums \_\_\_\_\_

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs „Paroksizmālie stāvokļi šizofrēniska spektra pacientiem: „Rīgas Psihiatrijas un Narkoloģijas Centra dati” izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē.

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

Autore: Stud. Pharm. Ieva Jeske

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: Dr. Marina Loseviča

Recenzente: Dr.pharm. Kristīne Vrubļevska

Darbs iesniegts Farmācijas nodaļā 15.05.2012.

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē

Komisijas sekretāre: lektore, Dr. pfarm. Kristīne Saleniece