



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**

**Promocijas darba
kopsavilkums**

Normunds Sūna

**KOMORBIDITĀTE UN RISKĀ
FAKTORI EPILEPSIJAS UN
AKŪTU SIMPTOMĀTISKU
KRAMPJU LĒKMJU GADĪJUMĀ**

Rīga 2023



**LATVIJAS
UNIVERSITĀTE**
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

Normunds Sūna

**KOMORBIDITĀTE UN RISKA FAKTORI
EPILEPSIJAS UN AKŪTU SIMPTOMĀTISKU
KRAMPJU LĒKMJU GADĪJUMĀ**

Promocijas darba kopsavilkums

Zinātnes doktora grāda (Ph.D) iegūšanai
Medicīnas un veselības zinātnēs, Klīniskās medicīnas nozarē,
Neiroloģijas apakšnozarē

Rīga, 2023

Promocijas darbs izstrādāts laika posmā no 2014. gada līdz 2021. gadam Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē, SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Gaīlezers” Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā.

Darba kopsavilkums sastāv no ievada, nodaļām, secinājumiem, publikāciju saraksta, literatūras saraksta.

Darba forma: disertācija Medicīnas un veselības zinātnēs, Klīniskās medicīnas nozarē, Neuroloģijas apakšnozarē.

Darba zinātniskie vadītāji: *Dr. med.*, asociētais profesors, **Valdis Folkmanis**, Latvijas Universitāte;
Dr. med., profesors, **Egils Vītols**, Rīgas Stradiņa universitāte.

Darba recenzenti:

- 1) **Ināra Logina**, *Dr. med.*, prof., Rīgas Stradiņa Universitāte;
- 2) **Kaspars Auslands**, *Dr. med.*, asoc. prof., Rīgas Stradiņa Universitāte;
- 3) **Sulev Haldre**, Ph.D, asoc. prof., Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu, Estonia; Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia.

Promocijas darba aizstāvēšana notiks Latvijas Universitātes Medicīnas un veselības zinātņu promocijas padomes atklātā sēdē 2023. gada 12. maijā Latvijas Universitātes Akadēmiskā centra Zinātņu mājā, 401.auditorijā, Jelgavas ielā 3.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Kalpaka bulvāri 4.

LU Medicīnas un veselības zinātņu nozaru promocijas

padomes priekšsēdētājs _____ / *Dr. med.* Valdis Pīrāgs/

promocijas padomes sekretāre _____ / *Dr. biol.* Līga Plakane/

© Latvijas Universitāte, 2023

© Normunds Sūna, 2023

ISBN 978-9934-18-995-1

ISBN 978-9934-18-996-8 (PDF)

ANOTĀCIJA

Epilepsija ir viena no biežākajām hroniskajā neiroloģiskajām slimībām, pasaulē ar to slimo vairāk nekā 65 miljoni iedzīvotāju. Ar jēdzienu *epilepsija* definē galvas smadzeņu slimību, ko raksturo pastāvīga predispozīcija attīstīties epilepsijas lēkmēm, kā arī ar šo slimību saistītās neirobioloģiskās, kognitīvās, psiholoģiskās un sociālās sekas. Epilepsija ir saistīta ar aizspriedumiem pret cilvēkiem ar šo slimību, kā arī epilepsijas pacientiem piemīt tieši šai slimībai unikāli riski, piemēram, pēkšņa negaidīta (netraumatiska) nāve epilepsijas laikā, daudz biežāka pēkšņa kardiāla nāve, salīdzinot ar vispārējo populāciju, un biežāka praktiski visu blakusslimību sastopamība.

Farmakoterapija nav spējusi atrisināt medikamentu rezistentas epilepsijas problēmu, 30–40% pacientu nav iespējams panākt lēkmju kontroli, epilepsijas ķirurģija Latvija ir tās pirmsākumos. Turpretī ar epilepsijas lēkmēm saistīto risku un tādu aspektu kā blakusslimību, sociālo un psiholoģisko aspektu risināšana ir iespējama.

Darbs sastāv no četriem tematiski saistītiem pētījumiem, kuros izpētīti epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populācijās sastopamie slimību un to aprūpes aspekti.

Pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā divos pētījumos tika noskaidrots, ka pretēji praksei Rietumvalstīs Latvijā ārsti neinformē pacientus par epilepsijas negatīviem aspektiem, kas ir pretrunā darbā izpētitajām Latvijas pacientu vēlmēm. Risku nezinašana mazina līdzestību terapijai, kas ir viens no biežiem epilepsijas sliktas kontroles iemesliem, sliktā lēkmju kontrole palielina risku nomirt.

Depresijas un pārmērīgas alkohola lietošanas pazīmju pētījumā tika noskaidrots, ka epilepsijas pacientiem, kuriem ir arī alkohola atcelšanas lēkmes, divām trešdaļām indivīdu vēro depresijas pazīmes, kas pamatotu uzskatīt alkohola lietošanu epilepsijas populācijā par indikatoru depresijas skrīningam.

Blakusslimību un riska faktoru pētījumā tika iekļauti 1215 pacienti, kuri ārstējušies stacionārā no 2006. līdz 2014. gadam pēc pirmreizējām, epilepsijas vai akūtām simptomātiskām (provocētām) lēkmēm. Tika noskaidrota atkārtotu lēkmju, klīnisko un paraklīnisko parametru nozīme turpmāku lēkmju attīstībai stacionāra etapā, delīrija attīstībai stacionāra etapā, kā arī nāvei vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra. Tika izpētīti elektrokardiogrāfiskie parametri, kuri saistīti ar nāvi vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra epilepsijas pacientiem.

Augstākminēto faktoru noskaidrošana ļauj individualizēt medicīnisko aprūpi pacientiem ar identificētajiem riskiem, piemēram, pacientus, ar palielinātu risku atkārtotām lēkmēm, stacionēt, intensificēt uzraudzību un terapiju, pacientiem ar delīrija risku nodrošināt delīrija profilaktisku terapiju, pacientus ar kardiāliem riskiem motivēt konsultēt pie kardiologa. Promocijas darba rezultāti ļauj izprast, kā uzlabot epilepsijas pacientu aprūpi arī ārpus lēkmju koncepta.

SATURS

ANOTĀCIJA	3
DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	7
IEVADS	8
1. MATERIĀLS UN METODES	14
1.1. Pētījuma uzbūve	14
1.2. Pētījuma pirmais etaps – SUDEP I pētījums	14
1.2.1. Materiāls	14
1.2.2. Izmeklēšanas metodes	15
1.2.3. Datu statistiskā apstrāde	15
1.2.4. Rezultāti – SUDEP I pētījums	16
1.2.4.1. Faktori, kas ietekmē ārstu zināšanas par SUDEP	17
1.2.5. Diskusija – SUDEP I pētījums	17
1.2.6. Secinājumi – SUDEP I pētījums.	18
1.3. Pētījuma pirmais etaps – SUDEP II pētījums	18
1.3.1. Materiāls	18
1.3.2. Izmeklēšanas metodes	19
1.3.3. Datu statistiskā apstrāde	19
1.3.4. Rezultāti – SUDEP II pētījums	19
1.3.4.1. Vēlme tikt informētiem par epilepsijas aspektiem	19
1.3.4.2. Informētība par SUDEP	20
1.3.4.3. Informētības par SUDEP ietekme	20
1.3.4.4. Epilepsijas negatīvo aspektu uztveres atšķirības atkarībā no pacientu vecuma, dzimuma, izglītības un nodarbinātības	20
1.3.5. Diskusija – SUDEP II pētījums	21
1.3.6. Secinājumi – SUDEP II pētījums.	23
1.4. Pētījuma otrais etaps – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums	23
1.4.1. Materiāls	23
1.4.2. Metodes	24
1.4.2.1 Pētījumā pielietoto instrumentu raksturojums	24
1.4.3. Datu statistiskā analīze	25
1.4.4. Rezultāti – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums	26
1.4.4.1. Demogrāfiskie dati	26
1.4.4.2. Alkohola lietošanas paradumi	26
1.4.4.3. Medicīniskās aprūpes raksturojums	26

1.4.4.4. Pacientu emocionālais noskaņojums	27
1.4.4.5. Alkohola lietošanas raksturojums	27
1.4.4.6. Depresijas pazīmju raksturojums	27
1.4.4.7. Datu analīzes rezultāti	30
1.4.6. Diskusija – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums	31
1.4.7. Secinājumi – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums	33
1.5. Pētījuma trešais etaps – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēmju un alkohola atcelšanas lēmju pacientiem	33
1.5.1. Materiāls	33
1.5.1.1. Pētījuma pacientu grupas	34
1.5.2. Metodes	35
1.5.2.1. Epilepsijas diagnostiskie kritēriji	35
1.5.2.2. Akūtu simptomātisku krampju lēmju etioloģiskā klasifikācija un kritēriji	35
1.5.2.3. Sērijveida lēmju kritērijs	36
1.5.2.4. Reģistrētie klīniskie un paraklīniskie parametri	36
1.5.3. Datu statistiskā analīze	37
1.5.4. Rezultāti – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēmju un alkohola atcelšanas lēmju pacientiem	38
1.5.4.1. Pētījuma pacientu grupas	39
1.5.4.2. Atkārtotas lēmju	41
1.5.4.3. Delīrijs un pacienta vispārējais stāvoklis	42
1.5.4.4. Radioloģiskās izmaiņas galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējumā	43
1.5.4.5. Mirstība pētījuma populācijā	43
1.5.4.6. Vispārējās populācijas pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri pētījuma pacientiem	45
1.5.4.7. Papildus EKG parametri, kas tika iekļauti izpētei	45
1.5.4.8. EKG parametru, vecuma, klīnisko parametru saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – epilepsijas grupa ...	46
1.5.4.9. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – epilepsijas subpopulācija bez nozīmīgām blakusslimībām	48
1.5.4.10. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – pirmreizēju lēmju grupa ...	49
1.5.4.11. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – alkohola atcelšanas lēmju grupa	50

1.5.4.12. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar mirstību vēlinā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra	52
1.5.4.13. Atkārtotu lēmju pirms stacionāra īstermiņa prognostiskā nozīme	54
1.5.4.14. Atkārtotu lēmju riska faktori laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas	55
1.5.4.15. Atkārtotas lēkmes stacionāra periodā pirmajās 24 stundās riska faktori	57
1.5.4.16. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar delīrija attīstību stacionārā	58
1.5.4.17. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar hiperaktīva delīrija attīstību stacionārā	61
1.5.4.18. Pretepilepsijas terapijas raksturojums pētāmajā epilepsijas pacientu populācijā	62
1.5.4.19. Pretepilepsijas medikamentu saistība ar delīrija attīstību epilepsijas grupā	63
1.5.4.20. Benzodiazepīnu terapijas un efektivitātes raksturojums komplikēta alkohola abstinences sindroma ārstēšanā	64
1.5.4.21. Blakusslimību rakturojums pētījuma populācijās	64
1.5.5. Diskusija – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēmju un alkohola atcelšanas lēmju pacientiem	65
1.5.5.1. Pētījuma grupu raksturojums	65
1.5.5.2. Ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes	67
1.5.5.3. Atkārtotas lēkmes	69
1.5.5.4. Delīrijs	70
1.5.5.5. Klīnisko faktoru nozīme delīrija attīstībā	70
1.5.5.6. Mirstība	72
1.5.5.7. Kardiālas nāves populācijā riska marķieri	72
1.5.5.8. Klīniskie faktori un mirstība	74
1.5.5.9. Atkārtotu lēmju prognostiskā nozīme	75
1.5.5.10. Klīnisko faktoru nozīme atkārtotu lēmju attīstībā	78
1.5.5.11. Medikamentozās terapijas nozīme un komorbiditātes	78
1.5.6. Secinājumi – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēmju un alkohola atcelšanas lēmju pacientiem	79
1.6. Pētījuma praktiskais pielietojums un rekomendācijas	80
1.7. Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	82
IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS	84

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AIAT	Alanīnamīnotransferāze
AsAT	Aspartātamīnotransferāze
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
AUDIT	angl. Alcohol Use Disorders Identification Test latv. Alkohola lietošanas traucējumu identifikācijas tests
CI	angl. Confidence interval latv. Ticamības intervāls
CNS	Centrālā nervu sistēma
CT	angl. Computed tomography latv. Datortomogrāfija
DSM	angl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders latv. Psihisko traucējumu diagnostikas un statistikas rokasgr.
EEG	Elektroencefalogramma
EKG	Elektrokardiogramma
HAM-D	angl. Hamilton Depression Rating Scale latv. Hamiltona depresijas skala
ILAE	angl. International League Against Epilepsy latv. Starptautiskā pretepilepsijas liga
LEU	leikocīti
OR	angl. Odds ratio latv. Izredžu attiecība
PLT	angl. Platelets latv. Trombocīti
PR	angl. Prevalence ratio latv. Prevalences attiecība
RBC	angl. Red blood cells latv. Eritrocīti
SD	Standartnovirze
SSK-10	Starptautiskā slimību klasifikācija, 10. izdevums
SMR	angl. Standardized mortality rate latv. Standartizētais mirstības koeficients
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
ST-T	ST segments un T vilnis
SUDEP	angl. Sudden unexpected death in epilepsy latv. Pēkšņa negaidīta nāve epilepsijas laikā
TA	lat. <i>Tensio arterialis</i> latv. Asins spiediens
WHO	angl. World Health Organisation latv. Pasaules veselības organizācija
WPW	angl. Wolf-Parkinson-White latv. Vofls-Parkinsons-Vaits

IEVADS

Aktualitāte

Epilepsija skar vairāk nekā 65 miljonus pasaules iedzīvotāju, un tā ir viena no biežākajām hroniskajām centrālās nervu sistēmas (CNS) slimībām (Ngugi et al., 2010). Epilepsijas augsto prevalenci nosaka tās biežā komorbiditāte ar citām neiroloģiskām, somatiskām un psihiskām slimībām. Epilepsijas pacientiem ir vērojama vidēji 2 līdz 3 reizes augstāka priekšlaicīga mirstība nekā vispārējā populācijā (Tomson, 2000), ko saista ar palielinātu nelaimes gadījumu risku, depresijas un suicīdu biežumu, blakus slimībām, kā arī ar *status epilepticus* un pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindroma (SUDEP) risku (Lin & Benbadis, 2009). SUDEP tiek uzskatīts par iemeslu nāvei 2–18% epilepsijas pacientu atkarībā no apskatītās epilepsijas populācijas, pie kam lēkmju kontroles efektivitātei esot galvenajam riska aspektam (Langan et al., 2005; Hesdorffer et al., 2011).

No visiem epilepsijas pacientiem apmēram 70% sasniedz ilgtermiņa remisiju (lēkmju brīvība vismaz 5 gadus, kas turpinās ar vai bez medikamentu lietošanas) (Annegers et al., 1979). Pārējiem pacientiem vēro medikamentu rezistentu epilepsiju, kad pretepilepsijas medikamentu efektivitāte ir daļēja vai tās nav nemaz (Herman, 2010), tādējādi saglabājoties visiem ar lēkmēm saistītajiem riskiem. Šādi pacienti ir potenciāli kandidāti epilepsijas ķirurģijai vai *nervus vagus* (klejotājnerva) stimulatora implantācijai. Šī brīža Latvijas situāciju pieaugušo epilepsijas pacientu aprūpē raksturo kandidātu atlasīšanas iespējas epilepsijas ķirurģijai un nosūtīšana operatīvai terapijai ārvalstīs. Reālais ķirurģiski ārstētu pacientu skaits ir ļoti mazs pretstatā kopējai ar medikamentu rezistentu epilepsiju slimojošu cilvēku populācijai. Bērnu epileptoloģijā situācija ir labāka. Ar farmakoterapiju mūsdienu epileptoloģijā nav iespējams atrisināt medikamentu rezistentas slimības problēmu un attiecīgi – ar neatrisinātu slimību saistītos riskus. Turpretī ar epilepsijas lēkmēm saistīto risku un tādu aspektu kā blakus-slimību, sociālo, psiholoģisko un līdzestības aspektu risināšana ir iespējama, tāpēc tiem pievērsos promocijas darba izstrādē.

Epilepsijas pamatjēdziens ietver neprovocētu lēkmju pastāvēšanu slimības gadījumā (Fisher et al., 2014). Praktiskajam pielietojumam un kliniskos pētījumos lēkmes, kas atkārtojas vairākas reizes 24 stundu laikā, tiek rekomendēts uzskatīt par vienu lēkmi, jo tām piemīt tāds pats risks vēlinām atkārtotām lēkmēm kā atsevišķai lēkmei diennakts laikā (ILAE, 1993; Kho et al., 2006). Lēkmju atkārtotāšanās iespēja ilgtermiņā ir labi izpētīta un tā ir fundamentāls pamats epilepsijas diagnozei.

Promocijas darba pētījumā apskatu atkārtotu lēkmju isā laika periodā (24 stundās) prognostisko nozīmi īstermiņa, jo šādu lēkmju kliniskais

nozīmīgums nav izpētīts ārpus ilgtermiņa rekurences koncepta. Nav zināms, vai īsā laika periodā konstatētajām atkārtotām lēkmēm ir cita prognostiskā vērtība īstermiņā (piemēram, lēkmju rekurenci nākamajās dienās stacionārā vai komplikācijām kā, piemēram, delīrijam), salīdzinot ar izpētiem un zināmajiem riska faktoriem atkārtotām lēkmēm vēlīnā periodā, tāpēc šos jautājumus aktualizēju promocijas darbā. Šāda izpēte veikta gan epilepsijas, gan akūtu simptomātisku lēkmju pacientiem.

Epilepsijas pacientiem sastopamo balkusslimību izpēte ir otrs promocijas pētījuma virziens. Epilepsijas gadījumā, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ir palielināta prevalence vairumam blakusslimību: kardiovaskulārām (t.sk. arteriālai hipertensijai), endokrinoloģiskām, respiratorām, reimatoloģiskām slimībām, sāpju sindromiem, cerebrālam infarktā un onkoloģiskām slimībām (CDC, 2013), kas izskaidrojams gan ar patoģenētiski saistītiem mehānismiem, gan bidirekcionālu kauzālu saistību (Seidenberg et al., 2009). Minēto blakusslimību prevalence Latvijas populācijā ir augsta, bet to komorbiditāte ar epilepsiju Latvijā nav izpētīta, tāpēc epilepsijas blakusslimību izpēte Latvijā ir aktualizēta promocijas darbā.

Biežākie palielinātas mirstības iemesli epilepsijas gadījumā ir pneimonija (standartizētais mirstības koeficients jeb SMR – 6,6), cerebrovaskulārā slimība (SMR – 2,9), malignas neoplāzijas (SMR – 2,6) (Neligan et al., 2011), kardiovaskulārās slimības (SMR – 3,1), gastrointestinālās slimības (SMR – 5,1), intoksikācija un traumas (SMR – 5,6) (Nilsson et al., 1997), turklāt lielākais standartizētā mirstības koeficienta pieaugums ir vērojams pirmajos 5 līdz 10 gados kopš epilepsijas diagnozes noteikšanas (Tomson, 2000). Mirstība epilepsijas gadījumā Latvijā iepriekš pētīta epidemioloģiska pētījuma ietvaros, bet nav sīkāk analizēta to ietekmējošo faktoru aspektā (Macāne, 2008).

Nozīmīga daļa nāves gadījumu epilepsijas pacientiem ir negaidītas (Ficker et al., 1998) un bieži ir saistīta ar SUDEP. Tāpēc promocijas pētījumā aktualizēju arī nepieciešamību informēt pacientus un ārstus par SUDEP sindromu, atsevišķā darba sadaļā veicot esošās prakses analīzi Latvijā, noskaidrojot pacientu zināšanas un attieksmi pret informēšanu par epilepsijas negatīvajiem aspektiem un SUDEP, tādējādi spējot precizēt, kā uzlabot pacientu aprūpi un līdzestību terapijai, to balstot pacientu izteiktajās vēlmēs.

Par vienu no SUDEP sindroma iemesliem tiek uzskatīta pēkšņa kardiāla nāve (Nashef, 1997), lai gan lēkmes ierosināta kardiāla aritmija šobrīd netiek uzskatīta par vadošo SUDEP patoģenētisko mehānismu.

Promocijas darbā veltīta īpaša uzmanība atsevišķiem kardiālu slimību aspektiem. Epilepsijas saistību ar kardioloģiskā slimībām var raksturot ar nesēn definētu, t.s. epileptiskas sirds konceptu. Ar to izprot sirds un koronāro asinsvadu bojājumu hroniskas epilepsijas gadījumā, ko nosaka atkārtotas paaugstināta kateholamīnu līmeņa un hipoksēmijas epizodes, kas rada elektrisku un mehānisku sirds disfunkciju (Verrier et al., 2020). Kardiovaskulāra slimība ir vadošais

mirstības iemesls pasaulē (Roth et al., 2017). Pēkšņa kardiāla nāve ir starp vadošajiem nāves iemesliem vispārējā populācijā, sevišķi jauniem vīriešiem; tiek uzskatīts, ka tai ir nozīme 12–18% gadījumu no kopējās mirstības (Dahlberg, 1990; Sotoodehnia et al., 2001; Stecker et al., 2014). Populācijas pētījumu dati liecina, ka epilepsija ir asociēta ar trīskārtīgi palielinātu risku pēkšņai kardiālai nāvei, neatkarīgi no tradicionālajiem kardiālajiem riska faktoriem. Pie tam 92% gadījumu pirms pēkšņas sirds apstāšanās nav bijusi vērojama epilepsijas lēkme (Bardai et al., 2012).

Epilepsijas pacientiem tahiaritmijas, bradiaritmijas un asistolija tiek bieži novērotas pirmslēkmes, lēkmes un pēclēkmes periodā, bet nav zināms, vai šādi atradni ir vērā ņemama prognostiska nozīme (Velagapudi et al., 2012). Sākotnējos pētījumos tika akcentēts, ka epilepsijas pacientiem nozīmīgas kardiālās aritmijas nav biežākas nekā populācijā (Keilson et al., 1987) un, ka rutīnas elektrokardiogrammai (EKG) ir zema diagnostiskā vērtība epilepsijas pacientiem bez kardiāliem simptomiem (Drake et al., 1993). Interese par kardiālām aritmijām ir mainījies kopš ilgtermiņa video-elektroencefalogrammas pētījumu piedāvātājām iespējām un iegūtiem datiem, ka ap 10% lēkmju pavada potenciāli dzīvībai bīstamas EKG izmaiņas (Opherk et al., 2002), kā arī epilepsijas pacientiem ar EKG cilpas rakstītāju ilgtermiņa pētījumā 16% pacientu tika atklāti potenciāli fatāli sirds ritma traucējumi kādas no lēkmēm laikā (Rugg-Gunn et al., 2004). Palielinoties pierādījumu bāzei no ilgtermiņa video-elektroencefalogrāfijas monitorēšanas laikā reģistrētiem SUDEP gadījumiem, kad notiek EKG vienlaicīgs pieraksts, tika secināts, ka aritmogēna nāve kā SUDEP mehānisms ir reta (Dasheiff & Dickinson, 1986; Ryvlin et al., 2013), kas savukārt vairoja turpmāku pētniecisku interesi par kardiālu nāvi epilepsijas pacientiem ārpus SUDEP koncepta.

Pētījumos, kas veikti par EKG izmaiņām epilepsijas populācijā, galvenokārt tikuši apskatīti EKG vispārējie raksturlielumi (sirds darbības frekvence, ritms, PR intervāls, QRS, QTc intervāls) (Dogan et al., 2010; Drake et al., 1993; Kishk et al., 2018; Krishnan & Krishnamurthy, 2013; M Ramadan et al., 2013), un pārsvarā analīze veikta par kambaru repolarizācijas fāzi (QT intervālu), uzrādot pretrunīgus rezultātus. Pēkšņas kardiāla nāves EKG riska marķieru prevalence ir palielināta epilepsijas gadījumā (Lamberts et al., 2015), bet šādas atradnes asociācija ar mirstību epilepsijas populācijā nav izpētīta. Nav izpētīta arī rutīnas EKG rādītāju prognostiskā nozīme, lai gan šo pētījumu autori izdara secinājums, ka aprakstīto izmaiņu nozīme epilepsijas pacientiem ir jāpēta, kas pamato šādu pētījumu nepieciešamību un aktualitāti. Pēkšņas kardiālas nāves EKG riska marķieru un EKG parametru izpēte vēlinas mirstības pēc izrakstīšanās no stacionāra aspektā ir viena no promocijas darba novitātēm.

Otra klīnisko sindromu grupa, kura apskatīta darbā ir akūtas simptomātiskas lēkmes. Epilepsija un akūtas simptomātiskas krampju lēkmes (provocētas lēkmes) ir atšķirīgi klīniskie stāvokļi ar dažādu etioloģiju, norisi un prognozi.

Tās tiek definētas kā klīniskas lēkmes, kas attīstās dokumentēta sistēmiska traucējuma brīdī vai laika ziņā nesena galvas smadzeņu bojājuma rezultātā (Beghi et al., 2010). Īstermiņa mirstība pacientiem ar akūta strukturāla smadzeņu bojājuma izraisītām krampju lēkmēm ir plaši izpētīta dažādām nozoloģijām (cerebrāls infarkts, traumatisks smadzeņu bojājums, CNS infekcija), aprakstot 30 dienu mirstību līdz pat 21,4% (95% ticamības intervāls (CI) = 16.9–26.9%) gadījumu (Hesdorffer et al., 2009), tāpēc šīs akūtās nozoloģijas nav apskatītas promocijas darbā, šādu pacientu grupu ar akūtu strukturālu CNS bojājumu analīze radītu neprecīzu vērtējumu par mirstību ilgtermiņā. Savukārt slimības prognoze pēc akūtas simptomātiskas lēkmes pacientiem bez strukturāla galvas smadzeņu bojājuma ir daļēji apzināta atsevišķos pētījumos, aprakstot augstu mirstību alkohola provocētu lēkmju pacientiem (Pieninkeroinen et al., 1992), kā arī ir pētīts delīrija risks pēc alkohola atcelšanas lēkmēm (Kim et al., 2015) un atkārtotu lēkmju risks ambulatorajā etapā pēc alkohola atcelšanas lēkmes (Rathlev et al., 2000). Akūtā perioda klīnisko un paraklīnisko parametru izpēte ļautu papildus apzināt to prognostisko nozīmi stacionēšanas periodā un ilgtermiņā. Tāpēc tieši akūtajā stacionēšanas periodā reģistrējamo parametru nozīme slimības prognozes aspektā pacientiem ar alkohola atcelšanas lēkmēm ir viena no promocijas darba aktualitātēm.

Akūtu simptomātisku lēkmju grupā jau datu vākšanas sākumā tika pamatināta sakarība, ka ar alkohola atcelšanas lēkmēm stacionētiem pacientiem praktiski netiek uzstādīta alkohola atkarības diagnoze, kā arī netika rekomendēts vērsties pēc specializētas palīdzības pie narkologa, lai gan zināms, ka ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes tiek definētas kā lēkmes, kas parasti attīstās hroniskas alkohola atkarības apstākļos (Rathlev et al., 2006). Tā kā minētā pētījuma populācija kopumā ir neietekmēta no psihiatriskās un narkoloģiskās ārstēšanas aspekta, viena no pētījuma sadaļām tika veltīta ar alkohola lietošanu saistīto veselības traucējumu, t.sk. depresijas pazīmju un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju objektivizēšanai pacientiem ar alkohola atcelšanas lēkmēm.

Pētījuma novitāte

Promocijas darba novitāti raksturo sekojošais: 1) epilepsijas lēkmju recurence ir labi izpētīta tieši ilgtermiņa prognozes aspektā, bet pētījumi nav tikuši detalizēti vērsti uz atkārtotu lēkmju īstermiņa prognostisko vērtību, tāpēc darbā ir izpētīta atkārtotu lēkmju prognostiskā nozīme stacionēšanas periodā. 2) Jaunākajos pētījumos minēts, ka populācijā sastopamie pēkšņas kardiālas nāves elektrokardiogrāfisko riska marķieru prevalence epilepsijas pacientiem ir biežāka nekā populācijā, un izdarīti secinājumi, ka šo izmaiņu nozīme kardiālas nāves aspektā epilepsijas pacientiem ir jāpēta, tāpēc promocijas darbā ir noskaidrota elektrokardiografisko parametru asociācija ar nāvi vēlinā periodā pēc stacionēšanas epizodes. 3) Ņemot vērā literatūrā aprakstītās ģeogrāfiskās

un etniskās atšķirības ārstu praksē informēt pacientus par negatīvas prognozes risku, esošās informēšanas prakses, kā arī pašu pacientu vēlmes tikt informētiem izpēte Latvijā iepriekš nav tikusi veikta. Informētība un pacientu vēlmju izziņāšana ir pamats terapijas līdzestībai, kas savukārt epilepsijas gadījumā ir tieši saistīta ar lēmju kontroli, tā savukārt – ar slimības prognozi. 4) Epilepsijas un akūtu simptomātisku krampju lēmju pacientiem sastopamās blakusslimības Latvijā nav izpētītas; 5) klīniskie un paraklīniskie parametri intrahospitalālās prognozes aspektā pasaulē ir izpētīti daļēji, promocijas darba rezultāti papildina zināšanas par intrahospitalālo prognozi.

Promocijas pētījuma rezultāti ļauj uzlabot zināšanas par epilepsijas īstermiņa prognozi, kardioloģisko izmaiņu prognostisko nozīmīgumu epilepsijas un akūtu simptomātisku krampju lēmju pacientiem, kā arī ļauj noskaidrot Latvijā akūti stacionāriem pacientiem ar krampju lēmēm sastopamās blakusslimības un pielietoto aprūpes taktiku ar mērķi to optimizēt.

Darba mērķis un uzdevumi

Darba mērķis ir izpētīt pacientiem ar epilepsijas lēmji(-ēm), un akūtu simptomātisku krampju lēmji(-ēm) un pacientiem ar pirmreizēju lēmji akūtajā stacionēšanās periodā konstatējamo klīnisko un paraklīnisko parametru saistību ar īstermiņa slimības prognozi (atkārtotām lēmēm stacionārā un delīriju stacionārā) un mirstību vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra, noskaidrot sastopamās blakusslimības šajās grupās un šo pacientu grupu aprūpes raksturlielumus.

Darba mērķa sasniegšanai ir formulēti sekojoši darba uzdevumi:

1. Veikt epilepsijas, akūtu simptomātisku un pirmreizēju krampju lēmju pacientu, kuri hospitalizēti pēc bilaterālas toniski-kloniskas krampju lēmme(-ēm), atlasī atbilstoši pētījuma iekļaušanas kritērijiem.
2. Reģistrēt no pacientu medicīniskajām kartēm akūtajā stacionēšanas periodā konstatējamus klīniskos un paraklīniskos parametrus un datus par zināmajām blakusslimībām un pielietoto terapiju.
3. Veikt padziļinātu izpēti par depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmēm pacientiem ar lēmēm, kas saistītas ar alkohola lietošanu;
4. Papildus veikt epilepsijas aprūpē iesaistīto ārstu aptauju par informēšanas praksi par iespējamu epilepsijas negatīvu prognozi, t.sk., pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu; un izpētīt epilepsijas pacientu attieksmi pret informēšanu par slimības norises sliktu prognozi (t.sk., iespējamu nāvi), šos uzdevumus realizējot ar pacientu aptaujas starpniecību.
5. Noskaidrot blakusslimību sastopamību pētījuma grupās.
6. Analizēt akūtajā stacionēšanas periodā konstatējamo klīnisko un paraklīnisko parametru saistību ar lēmju atkārtēanos stacionēšanas periodā, nopietnām komplikācijām stacionārā (delīrijs) un mirstību vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra.

7. Analizēt akūtu simptomātisku krampju lēkmju grupā akūtajā stacionēšanas periodā pielietotās ārstēšanas ietekmi uz nozīmīgām komplikācijām stacionārā (delīrijs).
8. Vērtēt pētījumu rezultātu iespējamo praktisko nozīmi pacientu aprūpes uzlabošanā.

Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes

1. Stacionēšanas brīdī konstatējamie klīniskie un paraklīniskie parametri epilepsijas un akūtu simptomātisku krampju lēkmju pacientiem ir saistīti īstermiņa prognozi: a) lēkmju rekurenci stacionēšanas periodā, b) delīrija attīstību stacionēšanas periodā un c) mirstību ilgtermiņā.
2. Riska faktori lēkmju rekurenci stacionēšanās periodā atšķiras no klasiskiem ilgtermiņa riska faktoriem vēlinām neprovocētām lēkmēm.
3. Pētījuma rezultāti uzrādīs sastopamās blakusslimības pacientiem, kas tiek hospitalizēti pēc epilepsijas lēkmēm un pēc akūtām simptomātiskām krampju lēkmēm Latvijā un šo grupu pacientu aprūpes īpatnības Latvijā, konstatētās sakarības ļaus spriest par aprūpes uzlabošanas iespējam.

Promocijas darba veikšanas laiks un vieta

Promocijas darbs tika veikts no 2014. līdz 2021. gadam:

1. SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Gaiļezers” arhīvā;
2. SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Gaiļezers” Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā;
3. SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Gaiļezers” Ambulatorajā nodaļā;
4. Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē;
5. Ārstu aptaujas veidā Latvijas Neirologu biedrības sēdē 30.01.2015.
6. Dati no Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzes tika iegūti 2017. gada 16. augustā.

Personīgais ieguldījums

Personiskais ieguldījums ietver sekojošo: pētījuma idejas, plāna izstrādāšana, saskaņošana Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejā, datu reģistrācija no medicīniskajām kartēm Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas arhīvā, ārstu un pacientu aptauja, pētījuma datu analīze, interpretācija, tēzu, publikāciju un promocijas darba rakstīšana.

1. MATERIĀLS UN METODES

1.1. Pētījuma uzbūve

Atbilstoši veicamajiem uzdevumiem promocijas darbu veido 4 tematiski saistīti pētījumi, tos realizējot 3 etapos:

- 1) Tika izpētīta pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindroma aprūpe no ārstu puses un pacientu vēlmes šī sindroma aspektā 2 pētījumu ietvaros:
a) Neirologu informētība par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu Latvijā (**SUDEP I pētījums**) un b) Pacientu vēlmes, tiekot informētiem par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu (**SUDEP II pētījums**).
- 2) Tika izpētīta depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmes epilepsijas un ar alkohola lietošanu saistītu lēmju pacientu grupās – **Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums**.
- 3) Tika veikta izpēte par epilepsijas, pirmreizēju krampju lēmju un alkohola atcelšanas lēmju pacientu populācijās novērojamajām blakusslimībām un riska faktoriem atkārtotām lēmēm, delīrijam intrahospitāli un mirstībai ilglaicīgā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra – **Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēmju un alkohola atcelšanas lēmju pacientiem**.

Katrai no pētījuma sadaļām bija atsevišķa pētījuma pacientu populācija, tāpēc ērtības un loģiskas secības labad katras sadaļas raksturojums veikts atsevišķi.

1.2. Pētījuma pirmais etaps – SUDEP I pētījums

1.2.1. Materiāls

Pētījuma pirmajam etapam tikai veikta Latvijas neirologu aptauja ar anketas starpniecību Latvijas Neirologu biedrības sēdē 30.01.2015. un turpmāk divu mēnešu laikā ar anketas elektroniskas versijas starpniecību, lūgumu aizpildīt anketu izsūtīt visiem pieejamajiem Neirologu biedrības biedru kontaktiem (n=200). Kopumā pētījuma populācija ietvēra 84 ārstus, kuri nodarbojas ar neiroloģisku pacientu ārstēšanu.

Iekļaušanas kritēriji: ārsta grāda esamības fakts; praktiska iesaistīšanās epilepsijas pacientu ārstēšanā; piekrišana dalībai pētījumā.

Izslēgšanas kritēriji: nav ārsta grāda (piem., medicīnas students, medicīnas māsa); netiek veikts praktiskais darbs ar epilepsijas pacientiem; nepiekrišana dalībai pētījumā.

1.2.2. Izmeklēšanas metodes

Dati tika iegūti ar pētījuma anketas starpniecību. Aptaujas anketā bija iekļauti 18 jautājumi. Pirmajā anketas sadaļā tika vērtētas ārsta zināšanas par SUDEP. Aptaujā tika lūgts subjektīvi vērtēt savas zināšanas par SUDEP, kā arī izvēlēties precizāko šī sindroma definīciju no uzrādītajām.

Otrajā anketas sadaļā bija jautājumi par pacientu informēšanas praksi par SUDEP un viedokli par informēšanas nepieciešamību, ietverot jautājumus: Vai Jūs informējat savus pacientus ar epilepsiju par SUDEP? Vai Jūs informējat visus pacientus? Kuras pacientu grupas no nosauktajām ir tās, kuras Jūs informējat? Kad, jūsuprāt, pacients būtu jāinformē par SUDEP? Turpmākie jautājumi bija par informēšanas iespējamo vai novēroto ietekmi uz pacientu: kāda, jūsuprāt, ir pacienta informētības par SUDEP ietekme uz sekojošiem faktoriem (lidzestības uzlabošanās, ārstēšanas efektivitātes uzlabošanās, pacienta dzīves kvalitātes izmaiņas, modificējamo SUDEP risku ietekmes mazināšana)? Vai, jūsuprāt, pacienta informētība par SUDEP var negatīvi ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti, radot pastāvīgu trauksmi? Vai, jūsuprāt, pacienta informētība par SUDEP var negatīvi ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti, liekot kardināli mainīt dzīves ieradumus? Vai, jūsuprāt, informētības par SUDEP negatīvā ietekme uz pacienta dzīves kvalitāti ir pietiekams iemesls, lai pacientu par to neinformētu? Vai, jūsuprāt, pacientam ir tiesības pašam izlemt par informētības nepieciešamību tādā apjomā, kādā viņš/a to vēlas dzirdēt? Vai Jūs savā praksē esat saskārušies ar pacientu neapmierinātību par informēšanu par SUDEP?

Ārstu zināšanu par SUDEP sindromu objektivizēšanai tika izvērtētas ar jautājuma “Kādi preventīvi pasākumi ir rekomendējami ar SUDEP saistīto risku mazināšanai?” palīdzību, un tas ietvēra 21 atbildi, no kurām 13 bija iepriekš aprakstīti preventīvi pasākumi. Pēdējā jautājumā tika lūgts informēt, vai ārsta praksē ir bijuši SUDEP gadījumi.

1.2.3. Datu statistiskā apstrāde

Statistikai analīzei tika pielietotas aprakstošās un analītiskās (slēdzienu) statistikas metodes. Kategoriskajām vērtībām tika aprakstīts frekvenču biežums, kas izteikts procentos un absolūtajos skaitļos. Kvantitatīvajiem mainīgajiem – atkarībā no datu sadalījuma vidējās aritmētiskās vērtības un standartdeviācijas vai mediānās vērtības un intervāls. Salīdzināšanai starp grupām, respondenti tika iedalīti 2 grupās, atbilstoši zināšanām par SUDEP: a) respondenti, kas savas zināšanas vērtēja kā labas, un b) respondenti, kas savas zināšanas vērtēja kā minimālas vai bez zināšanām par SUDEP. Grupu salīdzināšanai tika izmantoti *H_i-kvadrāta* tests (Chi-Square test) kategoriskajiem mainīgajiem un Manna-Vitneja U tests (Mann-Whitney U-test) kvantitatīvajiem mainīgajiem. Par statistiski ticamu tika uzskatīta p vērtība, kas mazāka par 0,05. Dati no anketām tika reģistrēti datorprogrammā Microsoft Excel, ar kuras palīdzību veikta statistiska apstrāde.

1.2.4. Rezultāti – SUDEP I pētījums

Atbildes snieguši bija 42% aptaujāto (n=84/200). Divpadsmit anketas bija daļēji aizpildītas, kas tika ņemts vērā datu analizē, uzrādot kopējo atbilžu skaitu atbilstoši katram jautājumam. No respondentiem 19 bija vīrieši un 65 bija sievietes. Vidējais vecums bija 41.9 gadi (23 līdz 79 gadi). Vairums respondentu – 55.9% (n=47/84) bija pieaugušo neirologi, 21.4% (n=18) bija bērnu neirologi, bet 22.6% (n=19) bija neiroloģijas rezidenti. No respondentiem 33.3% (n=28) strādāja stacionārā, 34.5% (n=29) poliklinikā, bet 32.1% (n=27) abās struktūrvienībās. Rīgā strādāja 77.4% (n=65) respondentu, bet 22.6% (n=19) strādāja ārpus Rīgas. Vairums no respondentiem, jeb 76.8% (n=63/82) savas zināšanas par SUDEP vērtēja kā minimālas, 9.8% (n=8/82) nezināja šādu sindromu, bet 13.4% (n=11/82) zināšanas vērtēja kā labas. Pareizo SUDEP definīciju no dotajiem piemēriem spēja izvēlēties 75.3% respondentu (n=61/81). Lielākā daļa neirologu un neiroloģijas rezidentu, kuri iesaistīti epilepsijas ārstēšanā, t.i. 79.0% (n=64/81), pacientus par SUDEP neinformē, 3.7% (n=3/81) informē visus, bet 17.3% (n=14/81) informē atsevišķas pacientu grupas. Lai vērtētu respondentu viedokli par pacientu informēšanu par SUDEP, tika izslēgti tie respondenti, kuri nezināja par sindromu (n=8). Uz jautājumu “Kad, jūsprāt, pacients būtu jāinformē par SUDEP?” 41.7% (n=30/72) atbildēja, ka pacients jāinformē epilepsijas diagnozes uzstādīšanas brīdī, 51.4% (n=37/72) – ka pacientus jāinformē, ja pacientam konstatē SUDEP riska faktorus, bet 6.9% (n=5/72) – ka pacientus par sindromu nav jāinformē. Tātad 93.1% neirologu (n=67/72) atbalsta pacientu informēšanu kādā slimības norises posmā vai, ja rodas specifiski apstākļi palielinātam riskam. Ārsti, kuri uzskatīja, ka pacientus par SUDEP sindromu ir jāinformē (n=67), tika iekļauti analizē par riska faktoriem SUDEP sindromam. Tika analizēts, cik no respondentiem pareizi atpazīna iepriekš aprakstītos SUDEP riska faktorus – 56.7% (n=38/67) atzīmēja pacientus vecuma grupā no 20–40 gadiem, 59.7% (n=40/67) alkohola lietošanu, bet ģeneralizētas toniski-kloniskas lēkmes 62.7% (n=42/67); lēkmju skaitu no 1–2 mēnesī 7.5% (n=5/67), lēkmju skaitu 3–4 mēnesī 19.4% (n=13/67), lēkmju skaitu virs 4 mēnesī 55.2% (n=37/67), lēkmes naktī 47.8% (n=32/67), vīriešu dzimuma pārstāvjus 50.7% (n=34/67), sieviešu dzimuma pārstāves 29.9% (n=20/67), trīs pretepilepsijas līdzekļu lietošanu 44.8% (n=30/67), subterapeitiskas pretepilepsijas medikamentu devas 28.4% (n=19/67), pretepilepsijas terapijas nelīdzestību 55.2% (n=37/67), medikamentu rezistentu epilepsiju 50.7% (n=34/67).

No visiem respondentiem 85% (n=72/84) izteica savu viedokli par informēšanas iespējamo ietekmi uz epilepsijas aprūpi un pacienta dzīves kvalitāti. 69.4% (n=50/72) neirologu uzskatīja, ka informētība uzlabotu līdzestību. 47.2% (n=34/72) uzskatīja, ka tā informētība uzlabotu epilepsijas ārstēšanas efektivitāti. 75.3% (n=55/73) ārstu uzskata, ka informēšana par SUDEP ietekmētu

dzīves kvalitāti negatīvi, radot pastāvīgu trauksmi, bet pārējie 24.7% uzskatīja, ka informētība trauksmi neradītu. 48.6% (n=35/72) respondentu uzskatīja, ka dzīves kvalitāte tiktu negatīvi ietekmēta dēļ kardinālas ieradumu maiņas nepieciešamības. Tomēr tikai 18.3% (n=13/71) ārstu uzskatīja, ka negatīvā ietekme ir pietiekams iemesls, lai neinformētu pacientus par SUDEP. Uzsverams, ka 72.9% (n=54/74) respondentu uzskatīja, ka pacientam pašam ir jāļauj izvēlēties informācijas apjomu, ko viņš vēlas saņemt par SUDEP.

1.2.4.1 Faktori, kas ietekmē ārstu zināšanas par SUDEP

Lai noskaidrotu, kuri demogrāfiskie vai profesionālie faktori ietekmē zināšanas par SUDEP, tika salīdzināta respondentu grupa ar labām zināšanām par šo sindromu ar grupu, kurā zināšanas bija minimālas, nepietiekamas vai ārsti nezināja par šo sindromu. Nebija statistiskas ticamas atšķirības starp abām grupām profesionālās darbības (neirologs, bērnu neirologs, neiroloģijas rezidents) ($p=0.165$), darba vietas ziņā (Rīgā vai reģionālās medicīnas iestādēs) ($p=0.268$). Vidējais vecums respondentiem ar labām zināšanām bija 46.1 gads, bet ar sliktām zināšanām 40.6 gadi ($p=0.145$).

1.2.5. Diskusija – SUDEP I pētījums

Pētījuma laikā Latvijā bija 221 reģistrēts pieaugušo neirologs un 46 bērnu neirologi (11 ar sertifikātu abās specialitātēs) (Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde, 2013) un 25 neiroloģijas rezidenti. Pētījuma populācija aptvēra 29.9% no visiem Latvijas neirologiem un rezidenti. Vēršanās ar lūgumu pie respondentiem notika divreiz – Latvijas Neirologu biedrības sēdes laikā un elektroniski, tāpēc ticami, ka pētījums aptvēra iespējami maksimālo respondentu loku, kuri vēlējās piedalīties pētījumā. Pie pētījuma trūkumiem atzīmējams, ka tas tomēr iekļāva tikai daļu no visiem praktizējošajiem neirologiem un relatīvi liela proporcija aptaujāto ārstu bija neiroloģijas rezidenti. Pretēji pētījumu rezultātiem no Lielbritānijas (Morton et al., 2006), ASV un Kanādas (Friedman et al., 2014), kur tikai neliela daļa respondentu (attiecīgi 7.5% un 11.6%) nekad nediskutē par SUDEP ar saviem pacientiem, Latvijā tikai 21% neirologu informē savus epilepsijas pacientus par SUDEP risku.

Lai gan vairums ārstu savu zināšanas par SUDEP vērtēja kā minimālas vai nepietiekamas, lielākā daļa zināja SUDEP definīciju, un katru šī sindroma riska faktoru zināja apmēram puse respondentu. Būtu nepieciešama padziļināta izpēte, kāpēc ārsti pretēji esošām zināšanām par SUDEP esamību, riska faktoriem un vairākuma (93.1%) pārliecībai, ka par šo sindromu pacienti ir jāinformē, tomēr to nedara. Vismaz daļējs skaidrojums šādai praksei ir lielas daļas ārstu (75.3%) pārliecība par iespējamu pastāvīgu trauksmi pēc informēšanas. Minētā atradne par iespējamu informētības radīto trauksmi atbilst iepriekš aprakstītiem iemesliem, kāpēc ārsti neatklāj SUDEP risku (Beran et al., 2004;

Vegni et al., 2011). Cits iemesls neinformēšanai par SUDEP varētu būt saistāms ar vietējām kulturālām un medicīnas tradīcijām proaktīvi nerunāt par slimību negatīvajiem aspektiem, ja pats pacients to nejaūtā. Šajā pētījuma sadaļā izdevās uzrādīt atšķirības SUDEP informēšanas praksē starp Latviju un rietumvalstīm. Pētījuma dizains ļāva atklāt pacientu grupas ar augstu SUDEP risku, kuras ārsti par tādām neuzskata, piemēram, 1 līdz 2 lēkmes mēnesī par risku SUDEP uzskatīja tikai 7.5% respondentu, bet to, ka sieviešu dzimums arī ir riska faktors SUDEP uzskatīja tikai 29.9% respondentu. Pētījuma rezultāti uzrādīja, ka tikai neliela daļa ārstu diskutē par SUDEP ar saviem pacientiem, zināšanas par riska faktoriem ir viduvējas, tāpēc ārstu izglītošana par informēšanas kardinālo nozīmi šī sindroma prevencijā, kā arī par SUDEP riska grupām būtu nozīmīgi aspekti, kas jāuzsver apmācības laikā.

1.2.6. Secinājumi – SUDEP I pētījums.

Latvijas ārsti pretēji novērotajam rietumvalstīs reti informē pacientus par SUDEP sindromu, to pamatojot ar nevēlēšanos pacientiem radīt trauksmi. Tikai 21% ārstu, kuri iesaistās epilepsijas pacientu aprūpē informē vismaz daļu pacientu par šo sindromu. Lai gan zināšanas par SUDEP ārstiem ir viduvējas, dominējošā daļa ārstu (93.1%) uzskata, ka pretēji viņu pašu īstenotajai praksei, pacienti būtu jāinformē par šo epilepsijas potenciāli traģisko aspektu. Rezultāti norāda uz izglītojošu pasākumu nepieciešamību ārstiem ne tikai par SUDEP, bet arī par nepieciešamību iegūt zināšanas par pareizu veidu, kā informēt pacientus par slimību negatīvajiem aspektiem.

1.3. Pētījuma pirmais etaps – SUDEP II pētījums

1.3.1. Materiāls

Pacientu informētības par SUDEP sindromu un aprūpes vēlmju izpētīšanai tikai veikta anketēšana Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Gaiļezers” Ambulatorajā nodaļā un Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā laika posmā no 2016. gada aprīļa līdz 2017. gada janvārim. Kopumā tika aptaujāti 55 epilepsijas pacienti. Pētījumam tika saņemta ētikas komisijas atļauja Nr. 55/2015–04.06.2015.

Iekļaušanas kritēriji: pacienta vecums virs 18 gadiem; apstiprinātas epilepsijas diagnozes fakts; pacienta spēja sniegt informētu piekrišanu dalībai pētījumā.

Izslēgšanas kritēriji: pacientam apstiprināta vai aizdomas par alternatīvu diagnozi, kas izpaužas ar pārejošu samaņas zudumu un/vai krampju lēkmēm: akūtas simptomātiskas krampju lēkmes, psihogēnas neepileptiskas lēkmes, ģīboņa epizodes; pacienta atteikums dalībai pētījumā.

1.3.2. Izmeklēšanas metodes

Pētījuma anketā tika iekļauti 24 jautājumi, tajā skaitā a) jautājumi par izglītību, nodarbinātību un slimības anamnēzi, b) jautājumi, kas bija modificēti no Austrālijā veikta līdzīga pētījuma anketas (Xu et al., 2015) un c) oriģināli jautājumi par vēlmi tikt informētiem, informēšanas iespējamo psiholoģisko ietekmi un iespējamo ietekmi uz dzīvesveida paradumiem pēc uzzināšanas par SUDEP.

1.3.3. Datu statistiskā apstrāde

No aprakstošās statistikas metodēm kategoriskajiem mainīgajiem rezultāti tikai izteikti ar frekvenču biežumu (uzrādīti kā absolūtie skaitļi un vērtības procentos), numeriskajiem mainīgajiem – atkarībā no datu sadalījuma vidējās aritmētiskās vērtības un standartdeviācijas vai mediānās vērtības un intervāls. Datu normāls sadalījums tika pārbaudīts ar Šapiro-Vilka testu (Shapiro-Wilks Test) un Kolmogorova-Smirnova testu (*Kolmogorov-Smirnov test*). Asociācijas starp pacientu un epilepsiju raksturojošajiem mainīgajiem (vecums, dzimums, izglītības līmenis, epilepsijas tips, epilepsijas ilgums, nodarbošanās) un (a) informētību par SUDEP, (b) informētības potenciāli radītajiem psiholoģiskajiem vai dzīvesveida maiņas aspektiem un (c) vēlmēm tikt informētam par SUDEP tika pārbaudītas ar Hi-kvadrātā testu.

1.3.4. Rezultāti – SUDEP II pētījums

Pētījumā tika iekļauti 55 epilepsijas pacienti, 23 sievietes un 32 vīrieši, vecumā no 20–87 gadiem (vidēji 44.3 ± 15.0 gadi). Pamatskolas izglītība bija 18.2% (n=10), vidusskolas 40.0% (n=22), vidējā speciālā 21.8% (n=12), augstākā izglītība 20% (n=11) respondentu. Lielākā daļa pacientu – 60% (n=33) bija nestrādājoši vai pensionēti.

Epilepsijas raksturlielumi bija sekojoši: ilgums <1 gads bija 18.2% (n=10), 1–5 gadi 25.5% (n=14), 6–10 gadi 12.7% (n=7), 10–20 gadi 23.6% (n=11), >20 gadi 20% (n=11). Epilepsijas tipu sadalījums: fokāla epilepsija 58.2% (n=32), ģenētiska ģeneralizēta epilepsija 30.9% (n=17), nezināma tipa vai neklasificēta epilepsija 10.9% (n=6) respondentiem. Bilaterālu toniski-klonisku lēkmju biežums: katru dienu 1.8% (n=1), iknedēļas lēkmes 12.7% (n=7), ikmēneša 27.3% (n=15), dažas lēkmes gadā 34.5% (n=19), 1–5 lēkmes pēdējo 5 gadu laikā 5.5% (n=3), bet 18.2% (n=10) pēdējo 5 gadu laikā nebija bijušas lēkmes, t.i. pētījumā tika iekļauti gan rezistentas epilepsijas gadījumi, gan lēkmju brīvi indivīdi.

1.3.4.1. Vēlme tikt informētiem par epilepsijas aspektiem

Vairums pacientu (58.2%, n=32) vēlējas saņemt maksimāli daudz informācijas par savu slimību, 27.3% (n=15) – mēreni daudz, bet 14.5% (n=8) – minimālu informācijas apjomu. Jautājot par nozīmīgiem negatīviem riskiem

epilepsijas gadījumā (traumām, sliktu ārstēšanas prognozi, risku grūtniecībai, iespēju nomirt), 80.0% (n=44) respondentu uzskatīja, ka visiem pacientiem ir jāsaņem arī šāda informācija, bet tikai 25.5% (n=14) bija saņēmuši pietiekamu apjomu informācijas par minētajiem negatīvajiem aspektiem.

1.3.4.2. Informētība par SUDEP

Lielākā daļa pacientu jeb 74.5% (n=41) bija pārliecināti, ka epilepsijas gadījumā cilvēkiem ir palielināts risks pēkšņai nāvei, bet 27.3% (n=15) bija informēti par SUDEP, 40.0% (n=6/15) gadījumu šo informāciju iegūstot no sabiedriskajiem medijiem. No visiem pētījuma dalībniekiem tikai 7.2% (n=4/55) neirologs bija informējis par SUDEP. No viesiem respondentiem 60.0% (n=33) izvēlētos saņemt tikai pamatinformāciju par SUDEP, bet 16% (n=9) izvēlētos nezināt par šo sindromu. 63.6% (n=35) pacientu uzskatīja, ka informācija par SUDEP primāri būtu jāsaņem no neirologa, bet 34.5% (n=19), ka no ģimenes ārsta. 81.8% (n=45) respondentu uzskatīja, ka visus pacientus ir jāinformē par SUDEP. Ja pēkšņas nāves risks apdraudētu pacientu personīgi, 87.3% (n=48) par to vēlētos tikt informēti. 45.5% (n=25) respondentu par optimālu uzskatīja tikt informētiem pirmās ārsta vizītes laikā pēc epilepsijas diagnosticēšanas, bet 18.2% (n=10) tikai, pasliktinoties lēmju kontrolei. Uz informētības psiholoģiski sensitīvo raksturu norāda fakts, ka apmēram piektdaļa pacietu nevēlētos uzzināt slimības negatīvus aspektus, ja viņu personiskais risks ir relatīvi zems.

1.3.4.3. Informētības par SUDEP ietekme

Jautājot par iespējamo informētības par SUDEP negatīvo ietekmi uz dzīves kvalitāti, 61.8% (n=34) respondentu uzskatīja, ka šāda informācija varētu radīt pastāvīgu trauksmi. 54.5% (n=30) pacientu apgalvoja, ka viņu dzīves kvalitāte tiktu ietekmēta, liekot kardināli mainīt dzīves paradumus. Ja pacienti paredzētu, ka šāda informēšana negatīvi ietekmētu dzīves kvalitāti, 38.2% (n=21) no viņiem izvēlētos netikt informētiem par SUDEP. Jautāti par paradumiem un dzīves kvalitāti pēc uzzināšanas par personīgu paaugstinātu SUDEP risku, 36.4%, (n=20) uzskatīja, ka dzīves kvalitāte uzlabotos, dēļ cenšanās dzīvot pilnvērtīgāku dzīvi, 40.0% (n=22) – ka nekas nemainītos, bet 23.6% (n=13) paredzēja dzīves kvalitātes pasliktinātos, dēļ dzīvošanas bailēs un neziņā. 78.2% (n=43) uzskatīja, ka informētība par SUDEP risku uzlabotu viņu līdzestību medicīniskajai aprūpei. Līdzestība ir nozīmīgs faktors lēmju kontroles nodrošināšanai. No faktoriem, kas visvairāk traucē un ietekmē dzīvi epilepsijas gadījumā, risks nomirt un sabiedrības aizspriedumi par epilepsiju bija starp retāk minētajiem aspektiem.

1.3.4.4. Epilepsijas negatīvo aspektu uztveres atšķirības atkarībā no pacientu vecuma, dzimuma, izglītības un nodarbinātības

Virieši bija mazāk informēti par SUDEP (15.6% pret 43.5%, $p=0.032$). Nodarbinātie pacienti biežāk izvēlējās detalizētu informāciju (40.9%, n=9),

salīdzinot ar nestrādājošiem (12.1%, n=4)(p=0.031). Pacientu vecums, dzimums, izglītības līmenis neietekmēja pacienta vēlmi saņemt detalizētāku informāciju, ja respondentam personīgi būtu paaugstināts SUDEP risks. Vecuma grupā 18–25 gadi 12.5% (n=1) respondentu paredzēja, ka uzzināšana par SUDEP viņiem personīgi radītu pastāvīgu trauksmi, bet vecuma grupā 26–50 gadi šādu respondentu bija 81.5% (n=22) (p=0.04). Ja informētība par SUDEP radītu paredzami negatīvu ietekmi uz dzīves kvalitāti, no šādas informācijas daudz biežāk atteiktos pacienti vecuma grupā 26–50 gadi (55.6%, n=15/27). No informācijas saņemšanas biežāk atteiktos pacienti ar vidējo izglītību (63.6%, n=14), retāk ar augstāko izglītību (27.3%, n=3) (p=0.016). Pacienti ar augstāko izglītību biežāk atzina, ka informētība par SUDEP uzlabotu līdzestību (100.0%, n=11), pretēji ar respondentiem ar pamatizglītību (50.0%, n=5/10) (p=0.047). Par epilepsijas aspektā traucējošu faktoru SUDEP atzina 40.9% (n=9) strādājošu pacientu un 9.1% (n=3) nestrādājošu pacientu (p=0.008). Starp nodarbinātiem un nestrādājošiem indivīdiem nebija atšķirības, vai respondentus satrauc sekojoši epilepsijas aspekti: lēkmju risks, nepieciešamība lietot medikamentus, pretepilepsijas medikamentu blakus parādības, ierobežojumi darbā, autovadīšanas ierobežojumi vai aizliegums. Tāpat netika vērota statistiska ticamība, ka darba ierobežojumi epilepsijas pacientus vīriešus satrauktu biežāk nekā sievietes (46.9% vs. 21.7%, p=0.056).

1.3.5. Diskusija – SUDEP II pētījums

Lai gan informētība par SUDEP pētījuma populācijā bija zema (27.3%), tā bija relatīvi labāka par iepriekšējos pētījumos uzrādīto (Xu et al., 2015). Vairums pacientu (40%) saņem informāciju par SUDEP no interneta un medijiem, bet tikai 7.2% respondentu uzzināja par šo sindromu no neirologu. Šādi dati atbilst promocijas darba pirmajā pētījumā atklātajam, ka tikai neliela daļa (21%) Latvijas neirologu jebkad ir informējuši savus pacientus par SUDEP. Jāuzsver, ka trešdaļa pacientu vēlas informāciju par SUDEP saņemt tieši no ģimenes ārsta, kas pamatotu plašāka izglītojošā darba nepieciešamību arī starp vispārējās prakses ārstiem, jo sindroma specifiskas dēļ zināšanas par to varētu būt nepietiekamas, tādējādi nenodrošinot visas pacientam nozīmīgās informācijas saņemšanu. Vairums respondentu (61.8%) atbildēja, ka informētība par SUDEP, viņuprāt, radītu pastāvīgu trauksmi, tādējādi negatīvi ietekmējot dzīves kvalitāti. Šāds viedoklis par iespējami radītu trauksmi atbilst promocijas darba pirmajā pētījumā aprakstītajam ārstu viedoklim, kā arī secinātajam ziņojumos no citām valstīm (Beran et al., 2004; Vegni et al., 2011). Tomēr no iepriekš veiktu prospektīvu pētījumu rezultātiem zināms, ka, lai gan šāda trauksme ir paredzama, tā nesaglabāsies ilgtermiņā (Harden et al., 2015; Ramachandran Nair & Jack, 2016; Tonberg et al., 2015; Xu et al., 2015). Tādējādi pētījuma rezultāti apstiprina, ka pacienti piekrīt ārstu viedoklim par informēšanas radīto izteikto trauksmi, vēl jo vairāk uzsverot informēšanai atbilstošā laika un

komunikācijas veida izvēles nozīmi, jo uzzināšana par SUDEP pacientam var būt psihotraumatizējoša. Jāuzsver, ka, ja pacienti zinātu, ka viņiem personīgi ir augsts SUDEP risks, vairumā gadījumu, pēc respondentu domām, dzīves kvalitāte neciestu – vai nu nekas viņu paradumos nemainītos (40.0%), vai arī pacienti censtos dzīvot pilnvērtīgāku dzīvi (36.4%). Šādā veidā, zinot no iepriekšējiem pētījumiem, ka radītā trauksme parasti ir pārejoša, kopumā pēc informēšanas dzīves kvalitāte vai nu nemainītos, vai pat uzlabotos. Šis ir nozīmīgs arguments par labu pacientu informēšanai, tomēr šādu sakarību par reālu dzīves kvalitātes maiņu būtu jāpēta prospektīvi. Neskatoties uz to, ka pacienti uzsver iespējamu psihotraumatizējošo ietekmi, vairums no viņiem (81.8%) uzskata, ka informācija par SUDEP ir jāsaņem visiem pacientiem, bet 90.9% uzskata, ka ārstam ir jāinformē pacientus par epilepsijas negatīvajiem aspektiem. Minētā atradne atbilst iepriekš aprakstītajam par pacientu vēlmēm tikt informētiem (Tonberg et al., 2015; Xu et al., 2015), tāpat arī Latvijas pacienti vēlējas tikt informēti par SUDEP pirmās vizītes laikā vai drīz pēc epilepsijas diagnozes uzstādīšanas. Tika apstiprināts arī, ka, pēc vairuma pacientu (78.2%) domām, informētība par SUDEP uzlabotu viņu līdzestību terapijai un liktu aktīvāk sekot līdzi veselības stāvoklim. Tā kā nav citas pārliecinošas stratēģijas SUDEP prevencijai kā tikai efektīva lēmumu kontrole, būt informētiem par šo sindromu, ir pašu pacientu pierādīta izvēlē, kas nodrošina labāku līdzestību terapijai un uzlabo lēmumu kontroli (Leppik, 1990) sekundāri mazinot SUDEP risku. Pacientu īpatsvars, kuri uzskata, ka pēc informēšanas par SUDEP, viņu līdzestība uzlabotos, ir divas reizes augstāks nekā uzrādītais citu pētījumu rezultātos (Ramachandran Nair & Jack, 2016; Tonberg et al., 2015), kam skaidrojums varētu būt kulturālās atšķirībās.

Jāuzsver, ka liela daļa no pacientiem, kas paredzēja, ka informētība par SUDEP radītu izteikti negatīvu ietekmi uz dzīves kvalitāti (38.2%), atteiktos no informācijas saņemšanas. Minētā pētījuma dati liek izdarīt rekomendāciju, ka pirms sarunas ar pacientu ir jājautā, vai viņš vēlas uzzināt par epilepsijas negatīvajiem aspektiem, tajā skaitā risku nomirt, kā arī, kad un cik daudz informācijas pacients vēlas saņemt. Šāda konsultācijas metodoloģija kopumā atbilst vispārpieņemtajai praksei medicīnā par negatīvas informācijas sniegšanu pacientiem, kad pacients pats izmanto savas tiesības zināt vai nezināt par kādu slimības aspektu, kā arī viņam vēlamās informācijas apjomu.

Pētījumā izdevās identificēt divas pacientu grupas atbilstoši vecumam un izglītības līmenim (26 līdz 50 gadi, vidusskolas izglītība), kuru respondenti, ja viņi sagaidītu informētības negatīvu ietekmi uz dzīves kvalitāti, statistiski daudz biežāk atteiktos no šādas informācijas saņemšanas. Jāpiebilst, ka visi pacienti ar augstāko izglītību paredzēja līdzestības uzlabošanos, ja tiktu informēti par SUDEP risku, bet tikai 50.0% pacientu ar pamatzglītību paredzēja šādu līdzestības uzlabošanos. Šādas sakarības netika aprakstītas citos pētījumos, kas uzsver

papildus izglītošanas nepieciešamību šādās pacientu grupās ar paredzami zemu līdzestību, kā arī izsvērtāku un empātiskāku informēšanas pieeju tajās vecuma un izglītības līmeņa grupām, kam ir paredzama atteikšanās no uzzināšanas par epilepsijas negatīvajiem aspektiem dēļ bailēm par ziņu negatīvo ietekmi uz dzīves kvalitāti. No pētījuma sadaļas ierobežojumiem varētu atzīmēt pētījuma statistiskā spēka analīzes iztrūkumu, plānojot pētījumu. Informētības reālu ietekmi uz līdzestības uzlabošanu būtu prospektīvi jāpierāda, tāpēc par pētījuma sadaļas nepilnību atzīmējams prospektīvs izpētes trūkums, lai noskaidrotu, vai informētībai ir ilgtermiņa ietekme uz trauksmi, kā arī lai noskaidrotu, vai informētība tiešām ietekmē līdzestību.

1.3.6. Secinājumi – SUDEP II pētījums.

Pacientu informētība par SUDEP sindromu Latvijā ir zema, kas atbilst ārstu praksei reti informēt pacientus par šo epilepsijas aspektu. Dominējošais vairums pacientu uzskata, ka ārstam ir jāsniedz negatīva informācija par slimību (90.9%) un SUDEP (81.8%) pacientam, bet šāda veida informācijas iepriekšēju saņemšanu vajadzīgajā apjomā atzīmē tikai 25.5% pacientu, t.i. ārsti ir izvairīgi informācijas sniegšanā par negatīviem slimības aspektiem. Uzsverams, ka liela daļa pacientu atteiktos no informācijas saņemšanas, ja paredzētu šādas informācijas negatīvu ietekmi uz dzīves kvalitāti (38.2%), kā arī 9.1% pacientu uzskata, ka negatīva informācija par epilepsijas aspektiem pacientiem nav jāsniedz. Minētais pamato pacienta vēlmju par informēšanu un tās apjomu izzināšanu pirms negatīvu ziņu sniegšanas ar mērķi respektēt pacienta tiesības nezināt visus slimības aspektus, jo tie bieži vien nav ietekmējami.

1.4. Pētījuma otrais etaps – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums

1.4.1. Materiāls

Lai noskaidrotu depresijas simptomu atšķirības pēc alkohola atcelšanas lēmēm pacientiem ar komorbīdu epilepsiju un bez tās, pētījuma otrajā etapā tika veikta pacientu, kuri stacionēti dēļ ar alkohola lietošanu saistītām krampju lēmēm aptauja un izvērtēšana ar diagnostisko skalu – Alkohola lietošanas traucējumu identifikācijas testa (AUDIT) (Babor et al., 2001) un Hamiltona depresijas novērtēšanas skalas (HAM-D 17) (Hamilton, 1960) starpniecību. Izpēte tika veikta Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Gaiļezers” Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā un atsevišķi pacienti tika rekrutēti Neatliekamās medicīnas un pacientu uzņemšanas klīnikā laika posmā no 2016. gada janvāra līdz 2016. gada decembrim. Kopumā tika iekļauti 108 pacienti.

Pacienti tika iedalīti 2 grupās: 44 ar zināmu epilepsiju, un 64 bez iepriekš zināmas epilepsijas, abās grupās stacionēšanās iemesls bija krampju lēkme(-s) pēc alkohola lietošanas.

Iekļaušanas kritēriji: pacienta vecums 18–80 gadi; stacionēšanas etapā diagnosticēta ar alkohola lietošanu saistīta bezsamaņas-krampju lēkme; vismaz 36 stundas pēc pēdējās lēkmes un alkohola lietošanas pirms aptaujas veikšanas; pacienta būšana možam, orientētam laikā, telpā, personībā aptaujas periodā vispārējā stāvokļa izvērtēšanas brīdī; pacienta spēja sniegt informētu piekrišanu; alkohola intoksikācijas simptomu neesamība aptaujas brīdī; nepieciešamības pēc medicīniskas intervences neesamība aptaujas brīdī.

Izslēgšanas kritēriji: neproprovocēta bezsamaņas-krampju lēkme kā stacionēšanas iemesls; klīniska norāde par nespēju piedalīties aptaujā (dezorientēts, miegains, mazāk nekā 36 stundas pēc pēdējās lēkmes); cits akūtas simptomātiskas lēkmes iemesls, izņemot alkohola lietošanu.

1.4.2. Metodes

Pacienti, kuri piekrita dalībai pētījumā, tika aptaujāti ar a) pētījuma mērķiem izveidotas 17 punktu pētījuma anketas, b) AUDIT testa un c) HAM-D 17 skalas starpniecību.

1.4.2.1 Pētījumā pielietoto instrumentu raksturojums

AUDIT testu 1989.gadā izveidoja Pasaules Veselības organizācijas speciālisti, kā metodi, lai palīdzētu atklāt pārmērīgu alkohola lietošanu un palīdzētu ārstiem identificēt personas, kuru alkohola lietošanas paradumi rada risku veselības traucējumiem un atkarībai. Tests ir starptautiski standartizēts skrīninga instruments, aprobežs arī latviešu un krievu valodās. Testā ir iekļauti arī rekomendējošie ieteikumi ārstiem par rīcību dažādu alkohola lietošanas paradumu gadījumā, sniedzot rekomendācijas. Pacientam sniedzamo rekomendāciju efektivitāte ir pierādīta (O'Donnell et al., 2013).

Alkohola lietošanas pakāpēm AUDIT testā ir atbilstība 2 diagnozēm SSK-10 klasifikācijā: F10.1 – alkohola kaitējoši pārmērīga lietošana un F10.2 – alkohola atkarības, narkoloģiskā diagnostikā tām ir savi diagnostiskie kritēriji.

Atbilstoši AUDIT skalai, tiek izdalītas sekojošas alkohola lietošanas paradumu pakāpes: „Zema riska līmeņa alkohola lietošana” (0–7 punkti) – termins apzīmē alkohola lietošanu, kas neizraisa ar alkoholu saistītas problēmas vispārējā populācijā. „Riskanta alkohola lietošana” (8–15 punkti) – paradumi, kas ir saistīti ar risku attīstīties alkohola lietošanas sekām – fiziskām, garīgām vai sociālām (Babor et al., 1994). Pakāpe neatbilst SSK-10 diagnozēm, bet tai ir praktiska nozīme skrīninga veikšanā (SPKC, 2015). „Kaitīga alkohola lietošana” (16–19 punkti) – alkohola lietošanas paradumi, kas izraisa fiziskus vai garīgus veselības traucējumus, piemēram, depresiju pēc alkohola lietošanas

(Babor et al., 1994; WHO, 1993). Šī pakāpe atbilst SSK-10 diagnozei ar kodu F10.1 – alkohola kaitējoši pārmērīga lietošana. „Alkohola atkarības sindroms” (>20 punkti). Jāuzsver, ka atbilstoši šim alkohola lietošanas paradumu limenim ar AUDIT skalas palīdzību tiek noteikta nevis diagnoze, bet šis parametrs liecina par iespējamu alkohola atkarību (Babor et al., 2001; SPKC, 2015).

HAM-D 17 skala ir viena no vairāk lietotajām skalām depresijas izvērtēšanai klīniskajā praksē un pētniecībā. Skala tās oriģinālajā aprakstā tika izveidota, lai vērtētu depresijas simptomu izteiktību jau diagnosticētas depresijas gadījumā, kā arī ļauj vērtēt slimības dinamiku ārstēšanas procesā. Turpmākos aprakstos tiek norādīts, kā arī šī skala tiek lietota arī kā indikators depresijai (Hedlund & Viewig, 1979; Johnson et al., 2015), daži autori to iesaka lietot kā depresijas skrīninga instrumentu epilepsijas pacientu populācijā (Todorova & Velikova, 2012), jo HAM-D 17 skalai ir laba atbilstība ar SSK-10 kritērijiem noteiktai depresijas diagnozei. Ir izpētīta HAM-D 17 skalas kā skrīninga instrumenta izmantošana citu neiroloģisku nozoloģiju gadījumā, piemēram, Parkinsona slimības (Leentjens et al., 2000), Alzheimerā slimības un insulta gadījuma (Naarding et al., 2002). Skala sastāv no 17 sadaļām, no kurām katra atbilst kādam no depresijas simptomiem, tos atbilstoši izteiktībai vērtējot ar 3 līdz 5 punktu palīdzību. Katras sadaļas skaitliskā vērtība tiek summēta, lai izteiktu kopējo HAM-D skalas punktu skaitu (Hamilton, 1960). Lielāks punktu skaits atbilst smagākai depresijas pakāpei un tiek interpretēts sekojoši: 0–7 punkti = norma; 8–13 punkti = viegla depresija; 14–18 punkti = mērena depresija; 19–22 punkti = smaga depresija; ≥ 23 = ļoti smaga depresija.

Uzsverams, ka depresijas diagnozes apstiprināšanai klīniskajā praksē pielieto diagnostiskos kritērijus, tāpēc HAM-D skalas izmantošanas mērķis šajā pētījumā bija nevis diagnosticēt depresiju, bet noskaidrot depresijas simptomu atšķirības starp pacientu grupām.

1.4.3. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskā analīze tika veikta ar datorprogrammas IBM SPSS (22. versija) (IBM Corporation, Ņujorka, ASV) palīdzību. Aprakstošajai statistikai dati tika izteikti ar frekvencēm kategoriskajiem mainīgajiem (uzrādīti kā absolūtā vērtība un procentuālā vērtība). Numeriskajiem mainīgajiem ar normālu datu sadalījumu rezultāti tika uzrādīti kā vidējā aritmētiskā vērtība un standartnovirze; mainīgajiem bez normāla sadalījuma rezultāti tika uzrādīti kā mediānā vērtība un intervāls. Datu normāls sadalījums tika pārbaudīts ar Šapiro-Vilka testa palīdzību. Pīrsona korelācijas koeficients tika rēķināts, lai noteiktu korelācijas, Hi-kvadrāta tests tika izmantots atšķirību noteikšanai starp mainīgajiem. Loģistiskās regresijas analīze tika veikta, lai noteiktu asociāciju starp depresijas pazīmju esamību un pētījuma parametriem. Pētījums tika apstiprināts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Medicīnisko un biomedicīnas pētījumu ētikas komisijā, atļauja 131/2015–07.01.2016.

1.4.4. Rezultāti – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums

1.4.4.1. Demogrāfiskie dati

Epilepsijas pacientu grupā bija 36.4% (n=16) sievietes, 63.5% (n=28) vīrieši. Vidējais vecums epilepsijas grupā bija 45.9±11.51 (19–36) gads, epilepsijas ilgums mediāni 10.5 (1–47) gadi. Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā sievietes bija 28.1% (n=18), vīrieši 71.9% (n=46), vidējais vecums 46.4±10.13 (25–66) gadu vecumā, ar mediāno lēkmju stāžu 3 (1–28) gadi. Epilepsijas grupā lēkmju biežums pēdējā gada laikā mēnesī svārstījās minimāli no 0 līdz 6 lēkmēm, 75% no visiem pacientiem tā bija 0–1 lēkme mēnesī. Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā lēkmju biežums mēnesī pēdējā gada periodā svārstījās minimāli no 0 līdz 2 lēkmēm, 95.3% no visiem pacientiem tā bija 0 līdz 1 lēkme mēnesī.

1.4.4.2. Alkohola lietošanas paradumi

Epilepsijas grupā 20.5% (n=9) pacientu lietoja alkoholu 1 reizi mēnesī, 25.0% pacientu (n=11) divreiz mēnesī, 22.7% (n=10) trīs reizes mēnesī, 15.9% (n=7) četras reizes mēnesī, 15.9% (n=7) 5–23 reizes mēnesī. Biežāk lietotais alkohola veids bija alus (38.6%, n=17), degvīns (20.5%, n=9). 56.85% (n=25) pacientu pēc pašu subjektīvā vērtējuma lietoja par daudz alkohola vēl pirms epilepsijas diagnozes uzstādīšanas, un 47.7% (n=21) alkohola lietošanas paradumi pēc epilepsijas diagnozes uzstādīšanas nemainījās, 20.5% (n=9) alkoholu sāka lietot biežāk, bet 27.3% (n=12) alkoholu sāka lietot retāk. Divi pacienti (4.5%) alkoholu lietot pārtrauca, un bija nokļuvuši stacionārā pēc izolēta alkohola lietošanas perioda ilgstošas abstinences fonā.

Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā 32.8% (n=21) lietoja alkoholu 2 reizes mēnesī, (17.2%, n=11) trīs reizes mēnesī, un tik pat liels pacientu skaits – četras reizes mēnesī, 29.7% (n=19) 5–20 reizes mēnesī. Biežāk lietotais alkohola veids bija degvīns (35.9%, n=23) un alus (23.4%, n=15). Vienā alkohola lietošanas reizē ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupas pacients lietoja vidēji (mediāni) 12 (1.5–37.5) alkohola vienības, bet epilepsijas pacientu grupā tika lietotas 3 (0.6–37.5) alkohola vienības.

1.4.4.3. Medicīniskās aprūpes raksturojums

Ambulatori pie neirologa uzraudzījās 31.8% (n=14) pacientu epilepsijas grupā, un no pacientiem, kam bija rekomendēta pretepilepsijas terapija (n=38), regulāri to lietoja 60.5% (n=23/38), bet 13.6% šīs grupas pacientu (n=6/44) apgalvoja, ka medikamenti nekad nav rekomendēti no ārstu puses. No visiem epilepsijas grupas pacientiem, 43.2% (n=19) saņēma 2 pretepilepsijas medikamentus, 22.7% (n=10) trīs preparātus, 20.5% saņēma monoterapiju, bet 13.6% (n=6) bija bez terapijas. 71.1% (n=27/38) no indivīdiem, kuri saņēma terapiju, epizodiski aizmirsa ieņemt pretepilepsijas medikamentus, no kuriem 44.4%

(n=12/27) to aizmirsa regulāri. 55.2% (n=21/38) nelietoja pretepilepsijas medikamentus laikā, kad tiek lietots alkohols.

Ambulatori pie neirologa uzraudzījās 15.6% (n=10) pacientu ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā. Lai gan pacientiem nebija epilepsijas, pretepilepsijas terapiju lietoja 54.7% (n=35/64), pie kam 11.4% (n=4/35) lietoja 2, bet 5.5% (n=2/35) – 3 pretepilepsijas medikamentus, lai pārvarētu alkohola izraisītas lēkmes. 40.6% (n=26) pacientu šajā grupā apgalvoja, ka nekad nav tikuši informēti, ka alkohola lietošana var provocēt krampju lēkmes, epilepsijas grupā šādu pacientu bija 34.1% (n=15/44). No pacientiem, kuri saņēma pretepilepsijas terapiju 60% (n=21/35), nelietoja medikamentus laikā, kad tiek lietots alkohols.

1.4.4.4. Pacientu emocionālais noskaņojums

Epilepsijas pacientu grupā 20.5% (n=9) respondentu lēkmes neatstāja negatīvu ietekmi uz pašsajūtu, bet 47.7% (n=21) lēkmes atstāja negatīvu fizisku, un 11.4% (n=5) – emocionālu ietekmi, bet piektdaļai pacientu (20.5%, n=9) – gan emocionālu, gan fizisku ietekmi. 18.2% pacientu (n=8) uzskatīja, ka medicīniskā personāla (māsas, sanitāri) attieksme pret viņiem ir sliktāka kā pret citiem pacientiem, ārstu attieksmi kā sliktu vērtēja 6.8% (n=3) pacienti.

Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā 17.2% (n=11) pacientu lēkmes neatstāja negatīvu ietekmi uz pašsajūtu, bet 28.1% (n=18) lēkmes atstāja negatīvu fizisku, un 12.5% (n=8) negatīvu emocionālu ietekmi, bet 42.2% (n=27%) pacientu – gan emocionālu, gan fizisku ietekmi. 67.2% (n=43) apgalvoja, ka jūtas nomākti pēc katras krampju lēkmes. 14.1% pacientu (n=9) uzskata, ka medicīniskā personāla (māsas, sanitāri) attieksme pret viņiem ir sliktāka kā pret citiem pacientiem, ārstu attieksmi kā sliktu vērtēja 6.3% (n=4) pacienti.

1.4.4.5. Alkohola lietošanas raksturojums

Epilepsijas pacientu grupā mediānais AUDIT punktu skaits bija 16 (1–29), bet ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā tas bija 20.17 (6–36). „Zema riska līmeņa alkohola lietošana” t.i., 0–7 punkti, bija 4.7% (n=3) pacientu ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā, un 22.7% (n=10) pacientu ar epilepsiju (p=0.005). AUDIT skalas rādītājs 20–40 punkti “Alkohola atkarības sindroms”, ticami biežāk bija pacientiem ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā (56.3%, n=36 vs. 27.3%, n=12, p=0.005). „Riskanta alkohola lietošana” (8–15 punkti) tika konstatēta 25% epilepsijas pacientu (n=11) un 20.3% (n=13) ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā. “Kaitīga alkohola lietošana” (16–19 punkti) bija 18.8% (n=12) alkohola atcelšanas grupā un 25% (n=11) epilepsijas pacientu.

1.4.4.6. Depresijas pazīmju raksturojums

Atbilstoši HAM-D 17 skalai, epilepsijas grupā mediānais punktu skaits bija 13 (2–23), arī ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā tas bija 13 (3–24). Epilepsijas grupā 65.9% (n=29) pacientiem tika noteikts punktu skaits, kas

atbilst vismaz viegliem depresijas simptomiem, pretstatā 81.3% (n=52) pacientiem ar alkohola lietošanu saistītu lēmju grupā (p=0.07). Rezultātu apkopojums uzrādīts tabulas veidā (1. tabula).

1. tabula. Hamiltona depresijas skala (HAM-D 17 punktu variants), rezultāti

Sadaļa	Epilepsijas grupa (n=44) vs. Alkohola atcelšanas lēmju grupa (n=64), p
1. Depresīvs garstāvoklis. 0 – nav depresijas. 1 – nenozīmīgas uzvedības pazīmes vai sajūtas uzradās tikai aktīvi izvaicājot. 2 – viegls, sajūtas verbāli pauž pats. 3 – vidējs, neverbālās pazīmes – poza, sejas izteiksme, balss, bieža raudāšana. 4 – smags, spontānas verbālas un neverbālas izpausmes, kas raksturīgas depresīvam garstāvoklim.	29.5%, 20.3%, 0.270 18.2%, 45.3%, 0.004 29.5%, 29.7%, 0.987 22.7%, 4.7%, 0.004 –
2. Vainas apziņa 0 – nav. 1 – nenozīmīgi pašpārmēti iztaujājot, ka pametis citus nelaimē. 2 – viegla, spontāni pauž vainas apziņu par agrāk pieļautām kļūdām vai grēcīgu rīcību. 3 – vidēja, slimība un ciešanas ir pelnīts sods par iepriekšējām kļūdām, pašapsūdzības murgi. 4 – smaga, novēro nosodošas vizuālas un dzirdes halucinācijas.	11.4%, 23.4%, 0.031 45.5%, 48.4%, 0.760 18.2%, 21.9%, 0.639 25.0%, 6.3%, 0.031 –
3. Pašnāvība (Domas un darbības pēdējās nedēļas laikā). 0 – nav. 1 – nenozīmīgs, uz tiešiem jautājumiem apliecina, ka dzīve ir tukša un nav vērts dzīvot. 2 – viegls, atkārtotas domas par nāvi, vēlēšanās nomirt. 3 – vidējs, suicidālas domas un uzvedība. 4 – smags, suicidāls mēģinājums.	38.6%, 35.9%, 0.775 20.5%, 40.6%, 0.053 38.6%, 12.5%, 0.002 0%, 10.9%, >0.999 2.3%, 0%, >0.999
4. Iemigšanas grūtības 0 – nav. 1 – vieglas, neregulāri iemigšanas traucējumi, ilgāk par 1/2 stundu. 2 – smagas, regulāras iemigšanas grūtības.	29.5%, 21.9%, 0.365 52.3%, 73.4%, 0.024 18.2%, 4.7%, 0.029
5. Virspusējs miegs 0 – nav. 1 – sūdzības par traucētu miegu, kas nedod atpūtu. 2 – smagi traucējumi, pamošanās vienu vai vairākas reizes un grūti atkārtoti iemigt. Jebkura celšanās no gultas vērtējama ar 2.	54.5%, 35.9%, 0.055 29.5%, 57.8%, 0.004 15.9%, 6.3%, 0.103
6. Agrīna pamošanās 0 – nav. 1 – viegla, pamošanās agrāk kā paredzēts, var atkal iemigt līdz normālam mošanās laikam. 2 – smaga, agrīna pamošanās un nespēja atkal iemigt.	34.1%, 43.8%, 0.314 34.1%, 40.6%, 0.492 31.8%, 15.6%, 0.137

Sadaļa	Epilepsijas grupa (n=44) vs. Alkohola atcelšanas lēkmju grupa (n=64), p
7. Darbs un aktivitātes 0 – nav traucējumu. 1 – nenozīmīgi, jūtas bezspēcīgs, apātisks, mazāk aktīvs. 2 – viegli, jāpiespiež sevi veikt ikdienas aktivitātes; interešu zudums, nesaskata jēgu, gūst mazāk gandarījuma. 3 – vidēji, izteikti samazinājusies aktivitāte, pavada mazāk laika darbā (<par 3 h), mazāk paveic. 4 – smagi, nespēj strādāt, nepiedalās ikdienas aktivitātēs, neveic sevī aprūpi bez piespēšanās.	22.7%, 4.7%, 0.046 59.1%, 40.6%, 0.059 6.8%, 26.6%, 0.009 11.4%, 18.8%, 0.300 0%, 9.4, >0.999
8. Kavējums: psihomotors (palēninātas domas, runa un kustības). 0 – nav. 1 – viegla, aizkavēta sarunas laikā. 2 – vidēja, acīmredzama aizkavēta. 3 – izteikta, grūtības sarunāties. 4 – depresīvs stupors.	27.3%, 23.4%, 0.651 65.9%, 50.0%, 0.101 4.5%, 25.0%, 0.005 2.3%, 1.6%, 0.788 –
9. Ažītācija (satraukums, uzbudinājums). 0 – nav. 1 – viegla, nervozē sarunas laikā, grozās. 2 – vidēja, lauza rokas, rausta matus. 3 – izteikta, nespēja nosēdēt uz vietas, staigāšana. 4 – smaga, nepārtraukta kustība.	86.4%, 57.8%, 0.001 13.6%, 40.6%, 0.006 0%, 1.6%, >0.999 – –
10. Trauksmes psihiskie simptomi 0 – nav. 1 – šaubīga, subjektīva spriedze, satraucamība. 2 – viegla, raizēšanās par mazsvarīgām lietām. 3 – vidēja, bažīgums redzams sejā un dzirdams balsī. 4 – smaga, bailes izpaužas bez iztaujāšanas, verbāli un neverbāli.	29.5%, 62.5%, <0.005 68.2%, 26.6%, <0.005 0%, 9.4%, >0.999 2.3%, 1.6%, 0.788 –
11. Trauksmes somātiskie simptomi 0 – nav. 1 – viegli. 2 – mēreni. 3 – smagi. 4 – nepanesami.	52.3%, 32.8%, 0.043 15.9%, 42.2%, 0.004 27.3%, 21.9%, 0.519 4.5%, 1.6%, 0.354 0%, 1.6%, >0.999
12. Somatiskie simptomi (gastrointestināli traucējumi) 0 – nav. 1 – viegls apetītes pazeminājums, bet ēd bez citu pamudinājuma, smaguma sajūta vēderā. 2 – smags, grūtības ēst bez pamudinājuma, nepieciešami laksatīvi līdzekļi vai citi līdzekļi gastrointestinālu traucējumu korekcijai.	86.4%, 57.8%, 0.002 11.4%, 40.6%, 0.001 2.3%, 1.6%, 0.788
13. Vispārējie somatiskie simptomi 0 – nav. 1 – viegls smagums vai sāpes ķermenī, mugurā, galvā, muskuļos, enerģijas zudums un nogurdināmība. 2 – smags, jebkurš izteikts simptoms jāvērtē kā 2.	54.5%, 40.6%, 0.154 43.2%, 56.3%, 0.181 2.3%, 3.1%, 0.791

Sadaļa	Epilepsijas grupa (n=44) vs. Alkohola atcelšanas lēmju grupa (n=64), p
14. Ģenitālie simptomi	
0 – nav.	84.1%, 85.9%, 0.791
1 – viegli.	13.6%, 14.1%, 0.950
2 – smagi.	2.3%, 0%, >0.999
15. Hipohondrija	
0 – nav.	88.6%, 75%, 0.078
1 – viegla: epizodiska raizēšanās par fiziskām sajūtām un orgānu funkcijām.	11.4%, 21.9%, 0.064
2 – vidēja: daudz uzmanības tiek pievērsts veselības stāvoklim.	0%, 3.1%, >0.999
3 – smaga: biežas sūdzības, lūgums pēc palīdzības.	–
4 – ļoti smaga: hipohondriski murgi.	–
16. Svara zudums	
0 – nav svara zuduma;	81.8%, 64.1%, 0.045
1 – iespējams svara zudums;	15.9%, 34.4%, 0.033
2 – noteikts (atbilstoši pacienta ziņotajam) svara zudums.	2.3%, 1.6%, 0.788
17. Kritika par slimību	
0 – Izprot, ka ir depresīvs un slimš.	50%, 26.6%, 0.013
1 – viegli pavājināta: uzskata, ka slimība saistīta ar sliktu uzturu, klimatu, pārslodzi, vīrusu infekcijām, nepietiekamu atpūtu.	36.4%, 62.5%, 0.007
2 – smagi traucēta: neuzskata sevi par slimu.	13.6%, 10.9%, 0.672
Punktu summa:	
0–7 = Norma	34.1%, 18.8%, 0.070
8–13 = Viegla depresija	22.7%, 28.1%, 0.592
14–18 = Vidēja depresija	29.5%, 37.5%, 0.392
19–22 = Smaga depresija	11.4%, 10.9%, 0.945
> 23 = Ļoti smaga depresija	2.3%, 4.7%, 0.514

1.4.4.7. Datu analīzes rezultāti

Datu analīzē nevienā no grupām netika atrasta korelācija starp HAM-D punktu skaitu (depresijas smagumu) un lietotā alkohola vienību skaitu, lēmju anamnēzes ilgumu gados, AUDIT skalas punktu skaitu. Tomēr, ja kopumā apskata visus pētījuma pacientus kā vienotu grupu, tiek novērota asociācija ar statistisku ticamību, ka pacientiem ar lielāku punktu skaitu AUDIT ir biežāka parametra “atkārtotas domas par nāvi, vēlēšanās nomirt” esamība HAM-D skalā. Tika atrasta asociācija starp lietoto medikamentu skaitu un depresijas pazīmju biežumu pacientiem epilepsijas grupā (80% pacientu, kas saņem 3 pretepilepsijas medikamentus, pēc HAM-D skalas ir vismaz vieglas depresijas pazīmes). Tika novērota pozitīva korelācija starp alkohola lietošanas daudzumu vienā reizē un AUDIT skalas punktiem ($p < 0.005$, $r = 0,403$). Tika novērota statistiski ticama saistība, ka pacientiem, kuri ambulatori pie neirologa nenovērojas, ir augstāks punktu skaits pēc AUDIT skalas (lielāks alkohola atkarības risks) – 50% no pacientiem, kuri neuzraugās pie neirologa,

ir alkohola atkarība atbilstoši AUDIT skalai pretstatā 20% tiem, kuri uzraugās ($p=0.003$).

Tā kā abas grupas lietoja alkoholu apjomos, kas provocēja krampju lēkmes un alkohola atcelšanas lēkmes ir raksturīgas indivīdiem ar pārmērīgu un/vai ilgstošu alkohola lietošanu, visa pētījuma populācijā kā vienotā kopā tika precizēti faktori, kuri asociēti ar depresijas pazīmju attīstību. Univariātu analīzes rezultāti apkopoti pilnajā promocijas darba versijā.

Parametri, kas ticami atšķirās starp abām grupām (p vērtības < 0.05), kā arī parametri, kuri iespējams, varēja būt asociēti ar depresijas pazīmēm (regulāra pretepilepsijas medikamentu lietošana (līdzestība), lietotā alkohola vienību skaits mēnesī) tika iekļauti loģistiskās regresijas analīzes modelī, epilepsijas diagnozi, kas atšķīra grupas, iekļaujot kā kovariātu.

Apskatot visu pētījuma populāciju ar alkohola atcelšanas lēkmēm kā vienotu kopu, loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar depresijas pazīmēm sekojošiem parametriem: epilepsijas diagnozei, regulārai pretepilepsijas medikamentu lietošanai, alkohola atkarības sindromam, lietoto alkohola vienību skaitam mēnesī.

Loģistiskās regresijas analīzē pētījuma populācijas pacientiem bija ticama asociācija ar depresijas pazīmēm sekojošiem parametriem: uzraudzībai pie neirologa ambulatori ($OR=0.318$; 95% $CI=0.109-0.925$, $p=0.035$), alkohola lietošanai kaitīgos apjomos ($OR=0.208$; 95% $CI=0.76-0.571$, $p=0.002$).

1.4.6. Diskusija – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums

Lai gan epilepsijas pacientiem tiek pieļauta alkohola lietošana tādos apjomos, kas neizraisa palielinātu risku bezsamaņas krampju lēkmēm, pacienti šo rekomendāciju neievēro – trešdaļai pacientu ar epilepsiju, kuri pētījuma laikā tika stacionēti neiroloģijas nodaļā, lēkmes bija saistītas ar alkohola lietošanu. Vairāk nekā puse epilepsijas pacientu pārmērīgi lietoja alkoholu vēl pirms saslimšanas ar epilepsiju, un lēkmju attīstīšanās nebija noteicošs faktors alkohola lietošanas paradumu maiņai. Epilepsijas grupas pacienti vienā reizē lietoja ievērojami mazāk alkohola, to darīja retāk un izvēlējās dzērienus ar mazāku alkohola saturu, motivācija šādai rīcībai nav precizēta. Pēc pētījuma datiem netika atrasta korelācija starp alkohola lietošanas paradumiem un depresijas pazīmju pakāpi, pretēji iepriekš aprakstītajam (Graham et al., 2007). Tika novērots, ka pacientiem ar lielāku vienas reizes alkohola patēriņu bija augstāks alkohola atkarības risks, tāpēc šo parametru varētu izmantot prognostiskos nolūkos.

Aprūpes analīzē tika noskaidrots, ka vairāk nekā puse pacientu ar krampju lēkmēm dēļ alkohola lietošanas, bet bez epilepsijas saņem pretepilepsijas terapiju, tātad, netiek panākts alkohola lietošanas problēmas risinājums, bet paralēli tiek ārstētas lēkmes, kuru nebūtu, ja netiktu lietots alkohols, kas vēl jo vairāk pamato izglītojoša darba nepieciešamību un motivēšanu atrasties ārsta uzraudzībā. 17%

pacientu bez epilepsijas, lai pārvarētu alkohola provocētās lēkmes, lietoja pat 2–3 pretepilepsijas līdzekļus. Uzsverams, ka liela daļa visu pētījuma pacientu iepriekš nebija brīdināti no ārsta puses, ka alkohols provocē krampju lēkmes, neinformētība pēc pētījuma datiem nav atkarīga no tā, vai pacients atrodas vai neatrodas neirologa uzraudzībā. Tika atklāts, ka pacientu vairāk nekā puse pacientu piekopi praksi pārtraukt pretepilepsijas medikamentus alkohola lietošanas laikā. Šāda rīcība var būt bīstama, tā palielina *status epilepticus* risku (Lie et al., 2015).

Jautājumi par attieksmi pret pacientiem tika iekļauti, lai netieši vērtētu stigmatizāciju pret alkoholu pārmērīgi lietojošiem pacientiem. Vairums medicīnas personāla attieksmi vērtēja kā labu vai ļoti labu, bet trešdaļa epilepsijas grupas pacientu – kā sliktu vai sliktāku par attieksmi pret citiem pacientiem. Atradne norāda uz uzlabojumu potenciālu šajā aspektā.

No AUDIT testa rezultātiem izriet, ka 95.3% alkohola atcelšanas lēmju pacientu un 77.3% epilepsijas pacientu, kuriem ir arī ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes jau ir alkohola atkarības pazīmes vai arī alkohols tiek lietots tādos apmēros, kad pastāv risks attīstīties alkohola lietošanas sekām veselībai vai alkohola atkarībai. Ar alkohola lietošanu saistītu lēmju pastāvēšanas faktam vajadzētu būt par tiešu indikatoru narkologa konsultācijas nepieciešamībai. Šī pētījuma populācijā depresijas pazīmju prevalence bija augstāka nekā literatūras datos (Jackson & Turkington, 2005; Tellez-Zenteno et al., 2007; Wiegartz et al., 1999), to varētu skaidrot ar specifisku apskatīto populāciju, kura nereprezentē visus ambulatorā aprūpē esošus epilepsijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pacientus, bet tikai tos, kuri nonāk stacionārā ar komplikācijām – lēkmēm. Depresijas pazīmju izteiktais biežums epilepsijas grupā (65.9%) pret divreiz zemāku prevalenci pētījumos uzrādītā neatlasītā epilepsijas populācijā liek domāt, ka alkohola lietošanas izraisītas lēkmes ir papildus riska faktors depresijas attīstībai vai arī indikators jau esošai depresijai epilepsijas pacientiem. Ar alkohola lietošanu saistītu lēmju pastāvēšana epilepsijas pacientu populācijā indicētu depresijas skrīningu. Depresijas pazīmju biežums statistiski neatšķīrās starp pētījuma grupām, bet depresijas aspekti bija atšķirīgi, epilepsijas pacientiem biežāk bija vainas izjūta, ka slimība (epilepsija) ir sods, viņi biežāk vēlējas būt miruši vai biežāk domāja par iespējamu nāvi, kas iepriekš ir daļēji aprakstīts (Jackson & Turkington, 2005). Ar alkohola lietošanu saistītu lēmju grupā biežāk tika novēroti miega traucējumi, psihomotors gausums.

No pētījuma praktiskajiem aspektiem uzsverams, ka nepieciešams papildus izglītojošs darbs, lai pacientu ar krampjiem aprūpē nenotiktu fokusēšanās tikai uz lēmju kontroli, bet tiktu atpazīta arī depresijas, suicidalitātes un alkohola pārmērīgas lietošanas problēma. Uzraudzība pie neirologa bija asociēta ar retākām depresijas pazīmēm (OR=0.318; 95% CI=0.109–0.925, p=0.035), kam ticam skaidrojums būtu tas, ka uzraudzība ļauj atpazīt depresiju un uzsākt tās ārstēšanu. Arī alkohola lietošana kaitīgos apjomos bija asociēta ar retākām depresijas

pazīmēm (OR=0.208; 95% CI=0.76–0.571, p=0.002), kam drošu izskaidrojumu nevar sniegt, bet, iespējams, sakarība saistīta ar alkohola radītajām pozitīvajām emocijām, kamēr nav attīstījušies veselības traucējumi vai alkohola atkarība.

No pētījuma sadaļas trūkumiem varētu atzīmēt pētījuma statistiskā spēka analīzes iztrūkumu, plānojot pētījumu, kā arī Hamiltona depresijas skalas izmantošanu, jo lai gan tā ļauj izteikties par dažādiem depresijas pazīmju izteiktības aspektiem, tādējādi ļaujot atklāt atšķirības starp pētāmajām grupām, šī skala tomēr primāri tikusi paredzēta simptomu izvērtēšanai pacientiem ar jau apstiprinātu depresijas diagnozi. Tāpēc turpmākiem pētījumiem vai rezultātu verificācijai papildus būtu vēlams apstiprināt depresijas diagnozi kliniski.

1.4.7. Secinājumi – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums

Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju esamības fakts hospitalizētu epilepsijas pacientu populācijā liecina par apmēram 2 reizes augstāku depresijas pazīmju risku (65.9% pacientu ir depresijas pazīmes), salīdzinot ar pētījumos aprakstīto epilepsijas pacientiem, kuriem nav ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju. Vairāk nekā 80% ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pacientiem bez epilepsijas ir depresijas pazīmes. Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pastāvēšana liecina par augstāku alkohola atkarības risku (gan epilepsijas, gan ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pacientiem bez epilepsijas). Trešdaļa epilepsijas pacientu, 40% alkohola atcelšanas lēkmju pacientu apgalvo, ka nav informēti no ārstu puses par alkohola lietošanas saistību ar lēkmēm, kā arī >50% ar alkohola atcelšanas lēkmju pacientu lieto pretepilepsijas līdzekļus, lai gan viņiem nav epilepsijas. Skaidrojums šādām aprūpes īpatnībām varētu būt multifaktoriāls un vismaz daļēji saistīts ar stigmatizāciju un komunikācijas grūtībām starp ārstu un pacientu, bet drošam apgalvojumam jautājums būtu jāpēta.

1.5. Pētījuma trešais etaps – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem

1.5.1. Materiāls

Pētījuma trešajā etapā tika veikta izpēte par epilepsijas, pirmreizēju kram-pju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populācijās novērojamajām blakusslimībām un riska faktoriem atkārtotām lēkmēm, delīrijam intrahospitalāli un mirstībai ilglaicīgā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra, uzmanību veltot elektrokardiogrammas parametriem. Tika veikts darbs ar Rīgas Austrumu kliniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Gailezers” pacientu medicīniskajām kartēm pacientiem, kuri laika posmā no 2006. gada līdz 2014. gadam bija ārstējušies Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnikas 7. vispārējās neiroloģijas nodaļā.

Tika iekļauti visi dzīvie pacienti, kuri bija izrakstīti ar diagnozēm epilepsija, provocēta(s) krampju lēkme(s), pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme, ja pirms stacionēšanas tika novērota bilaterāla toniski-kloniska bezsamaņas-krampju lēkme. Pacientu medicīniskās kartes arhīvā tika atlasītas manuāli, pārskatot visu pacientu izrakstīšanās diagnozes no 7. vispārējās neiroloģijas nodaļas minētajā laika posmā. Kopumā šajā pētījuma daļā tika iekļauti 1215 pacienti. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā "Gaiļezers" pastāvošā prakse aprakstītajā laika periodā paredzēja, ka pacienti ar bezsamaņas-krampju lēkmēm tika mērķtiecīgi stacionēti 7. vispārējās neiroloģijas nodaļā, kā arī tika pārvesti uz šo nodaļu pēc stāvokļa stabilizēšanas, ja sākotnēji stacionēti reanimācijas nodaļā, kā arī, ja sākotnēji stacionēti cita profila nodaļā. Šāda prakse ļāvuši iekļaut iespējami maksimālo ar bezsamaņas-krampju lēkmēm stacionēto pacientu skaitu. Pacientu daļa, kas tika izrakstīti no Neatliekamās medicīnas un pacientu uzņemšanas klinikas pēc lēkmes netika iekļauti pētījumā, jo tādā veidā nebūtu izsekojama pacienta slimības īstermiņa norise, kā to paredz pētījuma mērķi. Pacienti ar akūtu simptomātisku lēkmi akūta cerebrāla infarkta vai intrakraniālas hemorāģijas gadījumā parasti tiek stacionēti 6. neurovaskulārajā nodaļā vai neiroķirurģijas nodaļā, kā arī pacienti ar pirmreizēji diagnosticētiem CNS audzējiem bieži tiek pārvesti uz neiroķirurģijas nodaļu, tāpēc šādi pacienti praktiski neveido pētījuma populāciju. Pētījumam tika saņemta Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas atļauja 2014. gada 04. septembrī (atzinums Nr.12-A/14 no 04.19.2014).

1.5.1.1. Pētījuma pacientu grupas

a) Epilepsijas pacientu grupa (535 pacienti):

Iekļaušanas kritēriji: vecums >18 gadiem, epilepsijas diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze.

Izslēgšanas kritēriji: pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme kā izrakstīšanās diagnoze, akūta simptomātiska krampju lēkme kā izrakstīšanās diagnoze, progresējoša galvas smadzeņu slimība ar akūtām simptomātiskām lēkmēm (t.sk. aktīvs galvas smadzeņu audzējs, progresējoša neurodeģeneratīva saslimšana).

b) Akūtu simptomātisku krampju lēkmju pacientu grupa (545 pacienti):

Iekļaušanas kritēriji: vecums >18 gadiem, akūtas simptomātiskas krampju lēkmes (jeb provocētas lēkmes) diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze.

Izslēgšanas kritēriji: epilepsijas diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze, pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme kā izrakstīšanās diagnoze, progresējoša galvas smadzeņu slimība ar simptomātiskām lēkmēm (t.sk. aktīvs galvas smadzeņu audzējs, progresējoša neurodeģeneratīva saslimšana).

No šajā grupā iekļautajiem pacientiem lielākā daļa (525 no 545) bija stacionēti dēļ ar alkohola lietošanu saistītām lēkmēm, tādēļ statistiskās ticamības

iegūšanai, darba analītiskajā daļā tiek apskatīta tikai 525 pacientu pārstāvētā alkohola atcelšanas lēkmju grupa.

c) Pirmreizēju bezsamaņas-krampju lēkmju grupa (135 pacienti):

Iekļaušanas kritēriji: vecums >18 gadiem, pirmreizējas bezsamaņas-krampju lēkmes diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze.

Izslēgšanas kritēriji: epilepsijas diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze, akūta simptomātiska krampju lēkme kā izrakstīšanās diagnoze. progresējoša galvas smadzeņu slimība ar simptomātiskām lēkmēm (t.sk. aktīvs galvas smadzeņu audzējs, progresējoša neirodeģeneratīva saslimšana).

1.5.2. Metodes

Tika veikta manuāla visu no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra "Gaiļezers" Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnikas 7. vispārējās neiroloģijas nodaļas izrakstīto pacientu par laika posmu no 2006.–2014. gadam medicīnisko karšu atlase un izvērtēšana atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, datu reģistrācija turpmākai analīzei. Reģistrējamo datu kritēriji un apjoms ir sekojošs:

1.5.2.1. Epilepsijas diagnostiskie kritēriji

Atbilstoši Starptautiskās Pretepilepsijas ligas definīcijai, par epilepsiju tiek uzskatīta atbilstība jebkuram no sekojošajiem kritērijiem: 1) Vismaz 2 neprovocētas (vai refleksu) lēkmes, kas attīstās ar 24 stundu vai lielāku starplaiku; 2) Viena neprovocēta (vai refleksu) lēkme un varbūtība turpmākām lēkmēm vienāda ar vispārējo rekurences risku (vismaz 60%) pēc 2 neprovocētām lēkmēm nākamajos 10 gados; 3) Epilepsijas sindroma diagnoze (Fisher et al., 2014). Epilepsijas diagnozi (izrakstīšanās diagnozi) pētījumā iekļautajiem pacientiem bija noteicis sertificēts neirologs stacionēšanas etapā.

Epileptiska stāvokļa (*status epilepticus*) definīcija: epilepsijas lēkme, kas turpinās ilgāk par 30 minūtēm vai 2 vai vairākas lēkmes, starp kurām nav pilnīgas samaņas atgūšanas (ILAE, 1993).

Lēkmju biežums tika kategorizēts atbilstoši citos pētījumos izmantotajai metodoloģijai, un par retām lēkmēm tika uzskatītas tādas, kas notiek 1 reizi gadā vai retāk (Huber et al., 2007).

1.5.2.2. Akūtu simptomātisku krampju lēkmju etioloģiskā klasifikācija un kritēriji

Darba mērķu sasniegšanai pētījumā tika iekļauti tikai pacienti pēc ar alkohola lietošanu saistītām lēkmēm. Pacienti ar citu iemeslu akūtām simptomātiskām lēkmēm, netika iekļauti pētījumā.

Pētījumā akūtu simptomātisku lēkmju etioloģiskā klasifikācija tika veikta atbilstoši sekojošiem kritērijiem (Beghi et al., 2010; Leung et al., 2010):

- Toksisks CNS bojājums: akūta simptomātiska lēkme: lēkme, kas notiek precipitējošā medikamenta pārmērīgas devas iedarbības laikā vai narkotisko vielu, vai alkohola intoksikācijas laikā.
- Toksisks CNS bojājums, atkārtota akūta simptomātiska lēkme: cita lēkme, kas notiek pēc 24 stundām pēc pirmās lēkmes un vai nu 7 dienu laikā pēc pirmās lēkmes, vai pēc 7 dienu laika perioda, ja notiek atkārtota intoksicējošās vielas ekspozīcija.
- Medikamentu, alkohola atcelšana: akūta simptomātiska lēkme: lēkme, kas notiek pacientam ar medikamentu vai alkohola pārmērīgu lietošanu/atkarību, un pēdējā medikamenta vai alkohola deva tika saņemta iepriekšējo 1–3 dienu laikā.

1.5.2.3. Sērijveida lēkmju kritērijs

- Sērijveida lēkmju kritērijs: 3 vai vairāk lēkmes 24 stundu laikā (Haut et al., 2005; Martinez et al., 2009).
- Atkārotu lēkmju pirms stacionēšanas kritērijs: 2 lēkmes pēdējo 24 stundu laikā pirms stacionēšanas.

1.5.2.4. Reģistrētie klīniskie un paraklīniskie parametri

- 1) No pacientu medicīniskajām kartēm tika reģistrēti sekojoši parametri:
 - Pacienta vecums, dzimums, epilepsijas ilgums, epilepsijas lēkmju biežums, lēkmju skaits pēdējās diennakts laikā, lietoto pretepilepsijas medikamentu skaits un devas, atkārtotas lēkmes pēdējās 24 stundās pirms stacionēšanas fakta esamība vai neesamība, atkārtotas lēkmes stacionēšanās pirmo 24 stundu laikā fakta esamība vai neesamība, atkārtotas lēkmes pēc >24 stundām pēc stacionēšanās laikā fakta esamība vai neesamība, atkārtotas stacionēšanas fakta esamība vai neesamība, delīrija kopumā un hiperaktīva delīrija fakts laika posmā pēc >24 stundām pēc stacionēšanās, apziņas traucējumu esamība vai neesamība uzņemšanas nodaļā un pakāpe pēc Glāzgovas komas skalas, arteriālā tensija.
 - Akūtu simptomātisku krampju lēkmju grupā tika papildus reģistrēts akūtas simptomātiskas lēkmes/lēkmju iemesls.
 - Tika reģistrētas pacientam stacionēšanas etapā zināmās blakusslimības (gan pēc anamnēzes datiem, gan no izrakstīšanās blakus diagnozēm).
 - Akūtu simptomātisku krampju lēkmju grupā tika papildus reģistrēta aprūpes taktika un rekomendācijas.
 - Paraklīniskie rādītāji: leikocītu skaits, eritrocītu skaits, trombocītu skaits, ALAT, AsAT, Na, K, bilirubīns, temperatūra, glikozes līmenis, C-reaktīvais olbaltums, eritrocītu grimšanas ātrums.
 - EKG parametri (ritms, frekvence, PQ segments, QT intervāls, QTc intervāls, QRS intervāls) un klīniskās interpretācijas dati atbilstoši

sertificēta kardiologa sniegtajam slēdzienam (agrīnas repolarizācijas EKG aina, Brugada EKG aina, garš QTc intervāls, īss QTc intervāls, nespecifiskas ST segmenta vai T viļņa izmaiņas, atrioventrikulāra blokāde, intraventrikulāri vadišanas traucējumi, intraatriāli vadišanas traucējumi, labā ātrija pārslodzes EKG pazīmes, kreisā ātrija pārslodzes pazīmes EKG, kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes, kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes, labā kambara hipertrofijas pazīmes, Q zoba izmaiņas). Pētījuma mērķu realizācijai nozīmīgākie EKG parametri ir aprakstīti literatūras apskata sadaļā.

- Par garu QTc intervālu tika uzskatītas QTc vērtības: ≥ 450 ms vīriešiem un ≥ 460 ms sievietēm (Rautaharju et al., 2009; P. J. Schwartz et al., 1993);
 - Par īsu QTc intervālu tika uzskatītas QTc vērtības: < 360 ms (Anttonen et al., 2007).
 - Galvas datortomogrāfijas (CT) izmeklējuma dati: galvas smadzeņu strukturālu un/vai atrofisku izmaiņu galvas smadzeņu CT izmeklējumā fakta esamība stacionēšanas etapā – atbilstoši radiologa sniegtajam slēdzienam.
- 2) Mirstības izpētei visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika pārbaudīti dati par nāves faktu Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē, pārbaude tika veikta 2017. gada 16. augustā. Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē dati atbilstoši personas kodiem ir pieejami, sākot ar 2006. gadu.
- Ilgtermiņa kritērijs nāves fakta aspektā: atbilstoši nāves fakta pārbau- des brīdī esošajam – 3–11 (mediāni – 7) gadi pēc izrakstīšanās no stacionāra.

1.5.3. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskajai apstrādei un analīzei tika izmantota datorprogramma SPSS, 22. versija (IBM Corporation, Ņujorka, ASV), pielietojot aprakstošās un analītiskās statistikas metodes.

Pētījuma grupu aprakstīšanai tika izmantotas aprakstošās statistikas metodes: kategoriskajām vērtībām frekvenču biežums, kas izteikts procentos un absolūtajos skaitļos. Atkarībā no datu sadalījuma tika aprēķināti centrālās tendences rādītāji: datiem ar normālu sadalījumu vidējā aritmētiskā vērtība, norādot izkliedi vienas standartnovirzes apmērā, bet datiem bez normāla sadalī- juma mediānais lielums un intervāls. Lielākā daļa pētījuma datu bija normālam datu sadalījumam neatbilstoši, tāpēc lielākoties izteikti mediāno vērtību veidā.

Datu normāls sadalījums tika pārbaudīts ar Šapiro-Vilka testa (Shapiro-Wilk test) palīdzību.

Atšķirību salīdzināšanai starp divām neatkarīgām izlasēm katrā no pamat- diagnožu grupām tika izmantotas metodes atkarībā no datu izkļedes: nume- riskajiem mainīgajiem bez normāla sadalījuma tika izmantots Manna-Vitneja

U tests (Mann-Whitney U-test), savukārt datiem ar normālu sadalījumu tika izmatota vienfaktora dispersiju analīze (One-way ANOVA). Atšķirības starp kategoriskajiem mainīgajiem tika rēķinātas ar (Hī kvadrāta testu (Chi-Square test)). Par statistiski ticamām tika uzskatītas atšķirības starp grupām, ja p vērtība bija mazāka par 0.05.

Galvenās pētījuma grupas bija: epilepsijas grupa, alkohola atcelšanas lēkmju grupa un pirmreizēju lēkmju grupa. Katra grupa tika apskatīta kā unikāla nozoloģiska kopa, un netika veikta grupu savstarpēja salīdzināšana.

Pētījuma mērķu sasniegšanai tika analizēti sekojoši kliniskie iznākumi katrā pētījuma grupā:

- atkārtota lēkme(s) stacionāra etapā;
- akūts delīrijs stacionārā;
- nāve vēlinā periodā pēc izrakstīšanās (pacienta nāves fakta esamība Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē).

Turpmākā datu analīzē tika izmantota loģistiskās regresijas metode, lai izpētītu asociācijas starp pētāmajiem kliniskajiem iznākumiem un pētījuma parametriem (kliniskajiem, laboratoriskajiem, radioloģiskajiem, elektrokardiogrāfiskajiem).

Katrā pētījuma grupā tika aprakstītas pacienta medicīniskajās kartēs minētās blakusslimības.

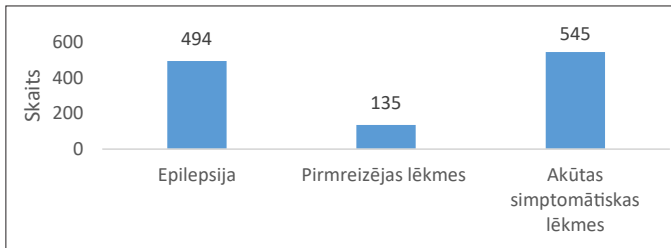
1.5.4. Rezultāti – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem

Tika iekļauti 1174 neiroloģijas nodaļā stacionēti pacienti, kuri stacionēti pēc vismaz vienas bilaterālas toniski-klonisku krampju lēkmes, bet netika iekļauti atlases periodā stacionētie epilepsijas pacienti ar fokālām lēkmēm bez pārejas bilaterālā toniski-kloniskā lēkmē, vai ar izolēti absansu vai miokloniskām lēkmēm pirms stacionāra (n=41), ja netika reģistrēta toniski-kloniska lēkme, jo šādu lēkmju kvantitatīva analīze nav iespējama. Pacientu populāciju veido 66.6% vīriešu (n=782) un 33.4% sieviešu (n=392). Populācijas mediānais vecums bija 48.00 (16–89) gadi. Netika iekļauti epilepsijas pacienti ar aktīvu onkoloģisku slimību (n=11), šo pacientu dati ticami ietekmētu mirstību; bet šo pacientu dati kopā ar epilepsijas pacientu datiem bez toniski-kloniskām lēkmēm tika atainoti sadaļā par blakusslimībām, lai precīzi raksturotu epilepsijas populācijas blakusslimības (n=535). Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu vai aktīvu galvas smadzeņu audzēju netika iekļauti pētījuma atlasē (izslēgšanas kritērijs).

Ja pacients pētījuma periodā tika atkārtoti stacionēts, viņš palika iekļauts pētījuma populācijā, bet tika norādīts, ka pacients ir atkārtoti stacionēts. Kopumā šādu pacientu bija 9.7% (n=114), no kuriem 107 – pētāmajās grupās (epilepsija, pirmreizēju lēkmju grupa, alkohola atcelšanas grupa).

1.5.4.1. Pētījuma pacientu grupas

No kopējās pētījuma populācijas epilepsijas pacientu bija 42.1% (n=494), pirmreizēju lēkmju pacientu bija 11.5% (n=135), akūtu simptomātisku lēkmju pacientu bija 46.4% (n=545) (1. attēls). Visā pētījuma populācijā pacientu vecumā 16–44 bija 43.5% (n=511), 45–64 gadi 37.1% (n=435), >65 gadiem 19.4% (n=228).



1. attēls. Pētījumā (n=1174) iekļautās pētāmās grupas.

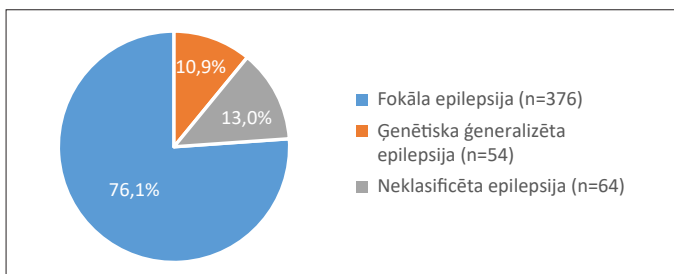
Epilepsijas pacientu grupā (n=494) bija 53.4% (n=264) vīriešu, 46.6% (n=230) sievietes, mediānais vecums bija 47.0 (16–86) gadi. Epilepsijas grupā vecumā no 16–44 gadiem bija 45.5% (n=225) pacienti, 45–64 gadiem bija 31.4% (n=155), vecuma grupā virs 65 bija 23.1% (n=114) pacientu.

Pirmreizēju lēkmju grupā (n=135) bija 62.2% (n=84) vīriešu, 37.8% (n=51) sievietes, mediānais vecums bija 49.62 (17–89) gadi. Pirmreizēju lēkmju grupā vecumā no 17–44 gadiem bija 42.2% (n=57) pacientu, 45–64 gadu vecumā 29.6% (n=40), vecuma grupā virs 65 bija 28.1% (n=38) pacientu.

Akūtu simptomātisku lēkmju grupā (n=545) bija 79.6% (n=434) vīriešu, 20.4% (n=111) sievietes, mediānais vecums bija 47.50 (18–88) gadi. No visiem provocēto lēkmju pacientiem pārliecinošais vairākums pacientu – 96.3% (525/545) bija ar alkohola atcelšanas lēkmēm. Citi akūtu simptomātisku lēkmju iemesli bija 3.7% (n=20) indivīdu; turpmākā datu analizē tika iekļauti tikai pacienti ar alkohola atcelšanas lēkmēm (n=525).

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā (525) bija 80.2% (n=421) vīriešu, 19.8% (n=104) sievietes, mediānais vecums bija 47.57 (18–86) gadi. Alkohola atcelšanas lēkmju grupā vecumā no 18–44 gadiem bija 41.5% (n=218) pacientu, 45–64 gadu vecumā 45.0% (n=236), vecuma grupā virs 65 bija 13.5% (n=71) pacientu.

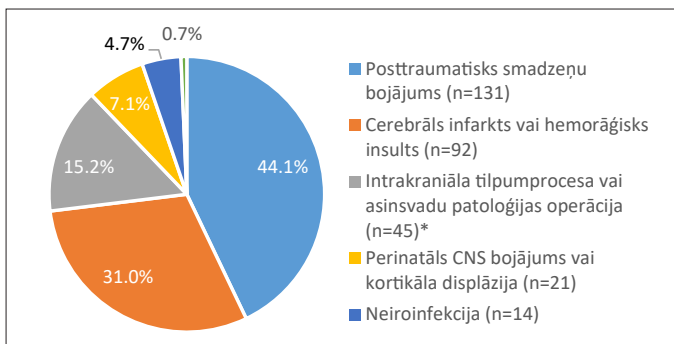
Pēc epilepsijas tipu klasifikācijas atbilstoši medicīniskajā dokumentācijā minētajam 76.1% (n=376) bija fokāla epilepsija (no kuriem 79.0% (n=297) bija strukturāla epilepsija un 21.0% (n=79) nezināma iemesla (kriptogēna) epilepsija, ģenētiska ģeneralizēta epilepsija bija 10.9% (n=54), neklasificēta epilepsija bija 13.0% (n=64).



2. attēls. Epilepsijas pacientu populācijas (n=494) sadalījums pēc epilepsijas tipa.

Pēc lēkmju tiptiem, kas raksturīgas pacientam bilaterālas toniski-kloniskās lēkmes bija 100% (n=494), jo šādu lēkmju neesamība bija izslēgšanas kritērijs. Epilepsijas pacientu populācijā papildus fokālas lēkmes tika reģistrētas 34.8% (n=172) pacientu. Psihogēnu neepileptisku lēkmju blakusdiagnoze bija 4.5% epilepsijas pacientu (n=22).

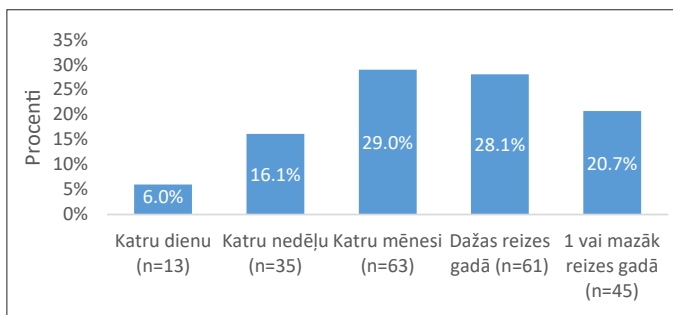
Fokālām strukturālām epilepsijām (n=297) sadalījums pēc etioloģijas uzrādīts grafikā (3. attēls).



3. attēls. Pacientu ar fokālu strukturālu epilepsiju (n=297) sadalījums pēc etioloģijas.

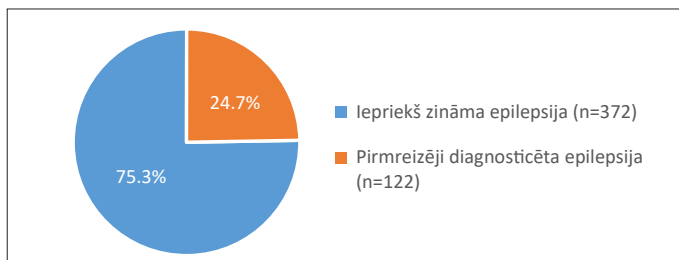
* – grupas atsevišķiem indivīdiem ir vairāki etioloģiskie iemesli, tāpēc summārais indivīdu skaits pārsniedz kopējo grupas lielumu.

Lēkmju biežums epilepsijas pacientiem, par kuriem bija pieejami dati (217/494) bija: katru dienu 6.0% (13/217), katru nedēļu 16.1% (35/217), katru mēnesi 29.0% (63/217), dažas reizes gadā 28.1% (61/217), 1 lēkme vai retāk kā reizi gadā 20.7% (45/217).



4. attēls. Lēkmju biežums epilepsijas grupas pacientiem, kuriem bija veikta atzīme par lēkmju biežumu (n=217).

Epilepsijas grupā pirmreizēji apstiprināta diagnoze bija 24.7% (n=122/494) indivīdu, bet 75.3% (n=372/494) bija jau iepriekš zināma epilepsija.



5. attēls. Pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju īpatsvars epilepsijas pacientu grupā (n=494).

No pacientiem ar iepriekš zināmu epilepsiju un pieejamiem datiem par diagnozes ilgumu (n=335), mediāni 8.0 (0.083–44) gadi.

1.5.4.2. Atkārtotas lēkmes

Visā pētījuma populācijā atkārtotas lēkmes 24 stundas pirms stacionāra tika novērotas 39.6% (n=465) pacientu, 24 stundu laikā pēc stacionēšanas atkārtotas lēkmes bija 21.6% (n=254) pacientu, bet turpmākajā stacionēšanas periodā atkārtotas lēkmes bija 7.0% (n=82) pacientu. Dēļ *status epilepticus* stacionēti bija 6.0% (n=70) pacientu, dēļ sērijveida lēkmēm 18.1% (n=213) pacientu. No pacientiem, kuriem bija atkārtotas lēkmes pirms stacionēšanās un medicīniskajā kartē bija minēts lēkmju skaits (n=399), mediānais lēkmju skaits bija 2.67 (2–12). 9.0% (n=106) pacientu tika ārstēti intensīvās terapijas nodaļā.

Katras pētījuma grupas atkārtotu lēkmju sastopamība uzrādīta tabulas veidā (2. tabula).

2. tabula. Atkārtotas lēkmes un status epilepticus pētījuma populācijā.

	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemelsi) (n=1174)	Epilepsijas grupa (n=494)	Pirmreizēju lēkmju grupa (n=135)	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa (n=525)
Atkārtotas lēkmes 24 h pirms stacionēšanas	39.6% (n=465)	40.7% (n=201)	13.3% (n=18)	45.3% (n=238)
Atkārtotas lēkmes 24 h pēc stacionēšanas	21.6% (n=254)	16.6% (n=82)	13.3% (n=18)	28.6% (n=150)
Atkārtotas lēkmes >24 h pēc stacionēšanas	7.0% (n=82)	12.8% (n=63)	0% (n=0)	3.2% (n=17)
Sērīveida lēkmes pirms stacionēšanas	18.1% (n=213)	16.6% (n=82)	8.9%(n=12)	21.7% (n=114)
Status epilepticus pirms stacionēšanas	6.0% (n=70)	6.5% (n=32)	2.2% (n=3)	6.7% (n=35)

1.5.4.3. Delīrijs un pacienta vispārējais stāvoklis

Visā pētījuma populācijā delīrijs laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanas tika novērots 19.3% (n=226) pacientu, no kuriem daļai bija hiperaktīvs delīrijs ar psihiatrisku simptomātiku kā murgi, halucinācijas, psihomotors uzbudinājums – 11.2% (n=131). Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā konstatēti 37.4% (n=439) pacientu. Vispārējais stāvoklis uzņemšanas nodaļā tika raksturots sekojoši: labs/apmierinošs/relatīvi apmierinošs – 38.2% (n=448), vidēji smags/vidēji grūts – 39.1% (n=459), smags/grūts 13.8% (n=162), koma – 1.7% (n=20), par 7.2% (n=85) nebija datu. Katras pētījuma grupas vispārējā stāvokļa raksturojums uzņemšanas nodaļā uzrādīts tabulas veidā (3. tabula).

3. tabula. Delīriju stacionāra etapā un vispārējais stāvoklis uzņemšanas nodaļā pētījuma populācijā.

	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemelsi) (n=1174)	Epilepsijas grupa (n=494)	Pirmreizēju lēkmju grupa (n=135)	Alkohola atcelš. lēkmju grupa (n=525)
Delīrijs >24 h pēc stacionēšanas	19.3% (n=226)	13.2% (n=65)	5.2% (n=7)	28.2% (n=148)
Hiperaktīvs delīrijs >24h pēc stacionēšanas	11.2% (n=131)	5.1% (n=25)	2.2% (n=3)	19.0% (n=100)
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	39.1% (n=459)	37.9% (n=187)	31.1% (n=42)	38.9% (n=204)

	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemesli) (n=1174)	Epilepsijas grupa (n=494)	Pirmreizēju lēkmju grupa (n=135)	Alkohola atcelš. lēkmju grupa (n=525)
Labs/apmierinošs/relatīvi apmierinošs stāvoklis	38.2% (n=448)	37.4% (n=185)	59.3% (n=80)	33.5% (n=176)
Vidēji smags/vidēji grūts vispārējais stāvoklis	39.1% (n=459)	41.7% (n=206)	30.4% (n=41)	38.5% (n=202)
Smags/grūts vispārējais stāvoklis	13.8% (n=162)	12.3% (n=61)	4.4% (n=6)	17.5% (n=92)
Koma	1.7% (n=20)	1.8% (n=9)	1.5% (n=22)	1.7% (n=9)
Reanimācijas nodaļa	9.0% (n=106)	6.7% (n=33)	3.7% (n=5)	12.6% (n=66)

1.5.4.4. Radioloģiskās izmaiņas galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējumā

Tika izvērtētas 2 galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējuma radioloģiskās atrades: strukturālas pārmaiņas galva smadzenēs un atrofiskas pārmaiņas galvas smadzenēs, datus iegūstot no radiologa sniegtā izmeklējuma apraksta.

Epilepsijas grupā strukturālas pārmaiņas bija 35.6% (n=176) pacientu, 5.7% (n=28) CT nebija veikta. Atrofiskas izmaiņas bija 33.0% (n=163) pacientu. Atrofija vai strukturālas pārmaiņas bija 50.4% (n=249) pacientu.

Pirmreizēju lēkmju grupā strukturālas pārmaiņas bija 14.8% (n=20) pacientu, 3.0% (n=4) CT izmeklējums nebija veikts. Atrofiskas izmaiņas bija 28.9% (n=39) pacientu. Atrofija vai strukturālas pārmaiņas bija 32.6% (n=44) pacientu.

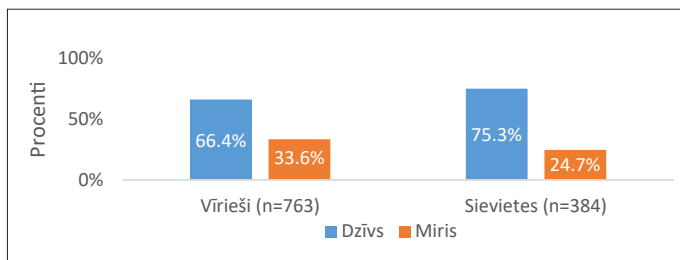
Alkohola atcelšanas lēkmju grupā strukturālas pārmaiņas bija 24.2% (n=127) pacientu, 2.9% (n=15) CT izmeklējums nebija veikts. Atrofiskas izmaiņas bija 40.4% (n=212) pacientu. Atrofija vai strukturālas pārmaiņas bija 49.5% (n=260) pacientu.

Salīdzinot epilepsijas grupu un alkohola atcelšanas lēkmju grupu, strukturālas pārmaiņas bija biežākas epilepsijas pacientiem ($p < 0.005$), bet atrofiskas pārmaiņas bija biežākas alkohola atcelšanas lēkmju grupā ($p = 0.045$).

1.5.4.5. Mirstība pētījuma populācijā

Mirstības dati tika apkopoti 2017. gada 16. augustā, t.i. 3–11 gadus pēc pacienta stacionēšanas, mediāni pēc 7.0 gadiem (vidējais aritmētiskais 7.0 gadi). No 1174 pacientiem apsekošanas brīdī miruši bija 29.9% (n=351) pacientu. Dzīvi bija 67.8% (n=796). Par 2.3% (n=27) reģistrā nebija pieejami dati. No pacientiem, par kuriem bija pieejami dati reģistrā (n=1147), miruši bija 33.6%

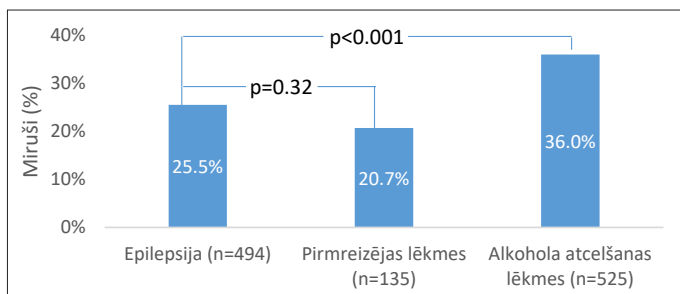
(n=256/763) vīriešu un 24.7% (n=95/384) sieviešu (p=0.002). Apskatot mirstību pa vecuma grupām, 16–44 gadu vecuma grupā miruši bija 14.8% (n=74/501), 45–64 gadu vecuma grupā 34.8% (n=148/425), >65 gadu vecuma grupā 58.4% (n=129/221) pacientu.



6. attēls. Dati no Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzes par nāves fakta esamību vai neesamību; Sadalījums pēc dzimuma, tikai pacienti, par kuriem bija atzīme datubāzē (n=1147).

Epilepsijas pacientu grupā miruši bija 25.5% (n=126/494), alkohola atcelšanas lēkmju pacientu grupā miruši bija 36.0% (n=189/525), pirmreizēju lēkmju grupā 20.7% (n=28/135). Par 4 epilepsijas pacientiem, par 7 pirmreizēju lēkmju pacientiem, par 16 alkohola provocētu lēkmju pacientiem datu par mirstību nebija.

Atbilstoši vecuma grupām epilepsijas pacientiem 16–44 gadu vecuma grupā miruši bija 11.6% (n=26/224), 45–64 gadu vecuma grupā 22.1% (n=34/154), >65 gadu vecuma grupā 58.9% (n=66/112) pacientu. Pirmreizēju lēkmju pacientiem attiecīgajās vecuma grupās miruši bija 1.8% (n=1/57), 21.6% (n=8/37) un 52.8% (n=19/36) indivīdu. Alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem attiecīgajās vecuma grupās miruši bija 21.3% (n=45/211), 45.2% (n=104/230) un 58.8% (n=40/68) indivīdu. Atšķirība starp mirstību pētījuma grupās uzrādīta grafikā (7. attēls).



7. attēls. Mirušo pacientu īpatsvars pētījuma grupās.

Gados jaunu cilvēku grupā (līdz 44 gadiem) vislielākā mirstība tika novērota alkohola atcelšanas lēkmju grupā, kur miris bija katrs piektais darbspējīga

vecuma cilvēks, rezultāts bija ticami biežāks, nekā līdzvērtīga vecuma epilepsijas vai pirmreizēju lēkmju grupās ($p < 0.005$).

1.5.4.6. Vispārējās populācijas pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri pētījuma pacientiem

Elektrokardiogrammas bija veiktas un bija pieejams apraksts 93.3% ($n=1095/1174$) pētījumā iesaistīto personu. Epilepsijas grupā EKG bija veikta 93.9% ($n=464/494$) pacientu. Vispārējā populācijā aprakstīto EKG pēkšņas kardiālas nāves riska marķieru un Volfa-Parkinsona-Vaita (WPW) EKG izmaiņu sastopamība pētījuma populācijā ir atainota tabulā:

4. tabula. Pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri pētījuma populācijā.

EKG parametrs	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemesli)	Epilepsijas grupa	Pirmreizēju lēkmju grupa	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa
Jebkurš EKG riska marķieris	11.4% ($n=134$)	7.7% ($n=38$)	12.6% ($n=17$)	14.9% ($n=78$)
Agrīnas repol. EKG aina	2.7% ($n=32$)	1.4% ($n=7$)	3.1% ($n=4$)	4.1% ($n=20$)
Garš QTc intervāls	8.3% ($n=98$)	5.5% ($n=27$)	9.3% ($n=12$)	12.3% ($n=59$)
Īss QTc intev. <360 ms	3.9% ($n=46$)	5.1% ($n=25$)	3.0% ($n=4$)	2.9% ($n=15$)*
Īss QTc interv. <330 ms	0.5% ($n=4$)	0.8% ($n=4$)	0.8% ($n=1$)	0.2% ($n=1$)
Brugada EKG aina	0 ($n=0$)	0 ($n=0$)	0 ($n=0$)	0 ($n=0$)
WPW izmaiņas	0.3% ($n=4$)	0.4% ($n=2$)	0% ($n=0$)	0.4% ($n=2$)

* – 2 pacientiem īss QTc bija citu akūtu simptomātisku iemeslu dēļ, tāpēc tie nav atainoti alkohola atcelšanas lēkmju grupā, 1 pacients nebija atrodams Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē.

1.5.4.7. Papildus EKG parametri, kas tika iekļauti izpētei

Papildus izpēte tika veikta arī par citiem EKG parametriem (5. tabula).

5. tabula. Vispārējie EKG parametri pētījuma populācijā.

Parametrs	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemesli)	Epilepsijas grupa	Pirmreiz. lēkmju grupa	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa
Frekvence(/min)	86.20±22.31	81.24±19.40	78.53±18.1	92.56±23.8
Mirdzaritmija	5.9% ($n=69$)	6.1% ($n=30$)	8.5% ($n=11$)	5.4% ($n=26$)

Parametrs	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemesli)	Epilepsijas grupa	Pirmreiz. lēkmju grupa	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa
Nespecifiskas ST-T izmaiņas	23.6% (n=277)	25.1% (n=124)	20.0% (n=26)	24.5% (n=119)
Atrioventrik. blokāde	2.1% (n=25)	2.8% (n=14)	3.1% (n=4)	1.4% (n=7)
Intraventrikulāri vad. traucējumi	20.4% (n=239)	19.6% (n=97)	17.7% (n=23)	23.1% (n=112)
Intraatriāli vad. traucējumi	5.6% (n=66)	6.5% (n=32)	3.8% (n=5)	6.0% (n=29)
Labā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	6.0% (n=71)	4.3% (n=21)	6.2% (n=8)	8.5% (n=41)
Kreisā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	16.6% (n=195)	14.8% (n=73)	16.9% (n=22)	19.8% (n=96)
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes	2.1% (n=25)	2.2% (n=11)	2.2% (n=3)	2.1% (n=11)
Kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes	12.5% (n=147)	11.1% (n=55)	23.3% (n=29)	12.6% (n=61)
Q zoba izmaiņas	6.2% (73)	5.1% (n=25)	10.0% (n=13)	6.4% (n=31)

1.5.4.8. EKG parametru, vecuma, klinisko parametru saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – epilepsijas grupa

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam. Parametru atšķirības dzīvu un mirušu pacientu grupās uzrādīti tabulas veidā:

6. tabula. EKG, asinsspiediena un demogrāfisko datu sastopamība dzīvu un mirušu epilepsijas pacientu grupās.

Parametrs	Dzīvi (n=364) un parametrs bija sastopams un zināms	Miruši (n=126) un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Vecums (gadi)	41(28.5–56)	65(48–73)	<0.001
Vecums 16–64 gadi	87.4% (n=318)	47.6% (n=60)	<0.001
Vecums >65 gadi	12.6% (n=46)	52.4% (n=66)	<0.001
Jebkurš EKG riska marķieris	5.8% (n=21)	12.7% (n=16)	0.011
Agrīnas repolarizācijas aina	1.8% (n=6)	0.8% (n=1)	0.482
Garš QTc intervāls	3.8% (n=13)	11.1% (n=13)	0.003

Parametrs	Dzīvi (n=364) un parametrs bija sastopams un zināms	Miruši (n=126) un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Īss QTc intervāls <360 ms	4.4% (n=15)	8.5% (n=10)	0.086
Nespecifiskas ST-T izmaiņas	23.4% (n=80)	35.3% (n=42)	0.011
Atrioventrikulāra blokāde	2.3% (n=8)	5.0% (n=6)	0.139
Intraventrikulāri vadiš. traucējumi	18.7% (n=64)	26.1% (n=31)	0.088
Intraatriāli vadiš. traucējumi	4.1% (n=14)	15.1% (n=18)	<0.001
Labā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	3.5% (n=12)	6.7% (n=8)	0.138
Kreisā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	12.9% (n=44)	23.5% (n=28)	0.006
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes	1.4% (n=5)	4.8% (n=6)	0.027
Kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes	7.9% (n=27)	23.5% (n=28)	<0.001
Q zoba izmaiņas	3.5% (n=12)	10.1% (n=12)	0.005
Mirdzaritmija	3.5% (n=12)	15.1% (n=18)	<0.001
Frekvence (/min)	75 (67–87)	82 (70–101)	<0.005
TA sistoliskais (mmHg)	140 (120–150)	140 (130–170)	0.005
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80–90)	80 (80–90)	0.206
PQ segments (ms)	160 (140–180)	160 (140–180)	0.632
QRS (ms)	90 (83–100)	90 (80–100)	0.408
QTc mediānā vērtība (ms)	400 (386–417)	405 (386.85–424)	0.173

Epilepsijas grupas pacientiem ar garu QTc intervālu miruši bija 50% (n=13), bet bez šīs pazīmes miruši bija 24.2% (n=104) (p=0.003), alkohola provocētu lēmju grupā ar garu QTc intervālu miruši bija 50.8% pacientu, pretstatā 34.5% bez šīs pazīmes (p=0.0126). Pirmreizēju lēmju grupā miruši bija 41.7% pacientu ar garu QTc intervālu pret 17.9% bez šīs pazīmes (p=0.021).

Epilepsijas grupā ar īsu QTc intervālu bija miruši 40% (n=10) pacientu, bet bez šīs pazīmes 24.7% (n=116), tā kā mirušo pacientu grupā bija maz indivīdu patoloģijas retās sastopamības dēļ, atšķirība nesasniedza statistisku ticamību univariātu analizē (p=0.086). Tā kā mirstība ar šo pazīmi bija bieža, un tai ir bioloģiska saistība ar mirstību, pazīme kā parametrs tika iekļauta binārās loģistiskās regresijas analīzes modelī atbilstoši iepriekš aprakstītajai metodoloģijai (Wang et al., 2017). Epilepsijas grupā pacientiem ar kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmēm bija miruši 50.9% (n=28), bet bez šīs pazīmes 22.4% (n=91) (p<0.001). Epilepsijas pacientiem ar intraventrikulāras vadišanas

traucējumu pazīmi EKG miruši bija 32.6% pacientu (n=31), bet bez šīs pazīmes 24.0% (n=88) (p=0.088).

Loģistiskās regresijas analizē ticama asociācija ar nāvi vēlinā periodā pēc izrakstīšanas epilepsijas grupā bija vecumam OR=1.053 (95% CI=1.038–1.067, p<0.001) un intraatriāliem vadīšanas traucējumiem OR=2.22 (95% CI=1.002–4.92, p=0.049), īsam QTc intervālam OR=4.830 (95% CI=1.668–14.328, p=0.004), kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmēm OR=4.137 (95% CI=1.124–19.430, p=0.042).

1.5.4.9. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – epilepsijas subpopulācija bez nozīmīgām blakusslimībām

Lai izslēgtu kardiālo blakusslimību ietekmi uz EKG parametriem un, lai mazinātu citu nopietnu veselības stāvokļu ietekmi uz mirstību ilgtermiņā, turpmākai datu analīzei tika izslēgti pacienti (n=173/494) ar sekojošām komorbīdītātēm: alkohola un narkotiku atkarība, cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcija (HIV), vīrusu hepatīti, hroniska nieru slimība, glomerulonefrīts, hroniska obstruktīva plaušu slimība, bronhiāla astma, cerebrāla slimība, tajā skaitā sekas pēc cerebrāla infarkta un intracerebrālas hemorāģijas, cukura diabēts, iedzimtas sirdskaites, kardiomiopātija, mirdzaritmija, koronāra sirds slimība, akūts koronārs sindroms un vecs miokarda infarkts.

Šajā subpopulācijā (n=321) vidējais pacientu vecums bija 40.9 (Standartnovirze (SD) 16.20) gadi. Sievietes bija 46.4% (n=149/321), bet vīrieši – 53.6% (n=172/321). Par 2 pacientiem (vīrieši) miršanas fakta dati nebija pieejami (0.7%). Miruši bija 17.2% (n=55/319) pacientu, no kuriem sievietes bija n=23, bet vīrieši – n=32.

EKG bija veikta 91.9% (295/321) pacientu. 98.6% (n=291/295) pacientu bija pieejami dati par QT intervālu;

No pacientiem, kuriem bija pieejama EKG (n=295) un pieejami dati par mirstību (n=293), miruši bija 16.4% (n=48/293). Pacientu subpopulācijas (n=293) univariātu analīzes dati ir uzradīti tabulas veidā (7. tabula).

7. tabula. EKG parametru sastopamība epilepsijas subpopulācijā bez nozīmīgām blakusslimībām.

Parametrs	Dzīvs un parametrs bija sastopams un zināms	Miris un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Īss QTc <360 ms	3.7% (n=9)	10.6% (n=5)	0.042
Garš QTc	2.9% (n=7)	6.4% (n=3)	0.208
Nespecif. ST-T izmaiņas	20.0% (n=49)	29.2% (n=14)	0.157
Intraventrikulāri vad.trauc.	18.4% (n=45)	20.8% (n=10)	0.689

Parametrs	Dzīvs un parametrs bija sastopams un zināms	Miris un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Intraatriāli vadišanas trauc.	4.1% (n=10)	10.4% (n=5)	0.079
Labā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	2.9% (n=7)	8.3% (n=4)	0.068
Kreisā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	10.6% (n=26)	27.1% (n=13)	0.002
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes	0.8% (n=2)	6.3% (n=3)	0.033
Kreisā kambara hipertr. EKG pazīmes	4.5% (n=11)	20.8% (n=10)	<0.005
Q izmaiņas	1.2% (n=3)	4.2% (n=2)	0.190
Ne-Q perēkļa izmaiņas	2.4% (n=6)	2.1% (n=1)	>0.999
Atrioventrikulāra blokāde	2.4% (n=6)	0% (n=0)	0.594
Agrīna repolarizācijas aina	2.4% (n=6)	2.1% (n=1)	>0.999
WPW izmaiņas	0.4% (n=1)	0% (n=0)	>0.999

Loģistiskās regresijas analizē statistiski ticama asociācija ar nāvi vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra bija sastopama īsam QTc intervālam OR=4.631 (95% CI=1.378 – 15.560, p=0.013), kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmēm OR=8.047 (95% CI=1.219 – 53.128, p=0.03), un kreisā kambara hipertrofijai OR= 5.009 (95% CI=1.829–13.721, p=0.002), vecumam OR=1.033 (95% CI=1.011–1.055, p=0.003).

1.5.4.10. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – pirmreizēju lēkmju grupa

Parametru atšķirības univariātu analizē dzīvu un mirušu pirmreizēju lēkmju pacientu grupās uzrādītas tabulas veidā (8.tabula):

8. tabula. EKG, asinsspiediena un demogrāfisko datu sastopamība dzīvu un mirušu pirmreizēju lēkmju pacientu grupās.

Parametrs	Dzīvi (n=100) un parametrs bija sastopams un zināms	Miruši (n=28) un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Vecums (gadi)	39 (25–55.5)	71.5(63–79.5)	<0.001
Vecums 16–64 gadi	83.0% (n=83)	32.1% (n=9)	<0.001
Vecums >65 gadiem	17.0% (n=17)	67.9% (n=19)	<0.001
Kardiālas nāves riska marķieris EKG	10% (n=10)	17.9% (n=5)	0.253

Parametrs	Dzīvi (n=100) un parametrs bija sastopams un zināms	Miruši (n=28) un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Agrīnas repolarizācijas EKG aina	4.0% (n=4)	0% (n=0)	0.281
Garš QTc intervāls	5.0% (n=5)	19.2% (n=5)	0.021
Īss QTc intervāls <360 ms	4.0% (n=4)	0% (n=0)	>0.999
Nespecifiskas ST-T izmaiņas	18.0% (n=18)	22.2% (n=6)	0.808
Atrioventrikulāra blokāde	1.0% (n=1)	11.3% (n=3)	0.009
Intraventrikulāri vadišanas traucējumi	17.0% (n=17)	18.5% (n=5)	0.923
Intraatriāli vadišanas traucējumi	1.0% (n=1)	14.8% (n=4)	0.008
Labā ātrija pārslodzes pazīmes EKG	5.0% (n=5)	11.1% (n=3)	0.372
Kreisā ātrija pārslodzes pazīmes EKG	11.0% (n=11)	37.0% (n=10)	0.002
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes	3.0% (n=3)	0% (n=0)	>0.999
Kreisā kambara hipertrofija EKG	19.0% (n=19)	29.6% (n=8)	0.275
Q zoba izmaiņas	6.0% (n=6)	22.2% (n=6)	0.013
Mirdzaritmija	5.0% (n=5)	22.2% (n=6)	0.006
Frekvence (/min)	74 (65–89)	79 (68–95.5)	0.192
TA sistoliskais (mmHg)	135 (120–153)	160 (140–180)	0.001
TA diastoliskais (mmHg)	80 (75–90)	90 (80–95)	0.001
PQ segments (ms)	155 (140–180)	150 (145–195)	0.768
QRS (ms)	96 (89.5–103)	99 (90–118)	0.143
QTc mediānā vērtība (ms)	406.90 (392.5–416)	424 (402–443)	0.003

Loģistiskās regresijas analizē ticama asociācija ar nāvi vēlinā periodā pēc izrakstīšanas pirmreizēju lēmju grupā bija tikai sistoliskajam asinsspiedienam, bet izredžu attiecība bija nenozīmīga OR=1.02 (95% CI=1.002–1.037, p=0.025).

1.5.4.11. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – alkohola atcelšanas lēmju grupa

Parametru atšķirības univariātu analizē dzīvu un mirušu alkohola atcelšanas lēmju pacientu grupā uzrādīti tabulas veidā (9. tabula):

9. tabula. EKG, asinsspiediena un demogrāfisko datu sastopamība dzīvu un mirušu alkohola atcelšanas lēkmju pacientu grupās.

Parametrs	Dzīvi (n=320) un parametrs bija sastopams un zināms	Miruši (n=189) un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Vecums (gadi)	44 (34–53)	55 (45–63)	<0.001
Vecums 16–64 gadi	91.3% (n=292)	78.8% (n=149)	<0.001
Vecums >65 gadiem	8.7% (n=28)	21.2% (n=40)	<0.001
Kardiālas nāves riska marķieris EKG	13.8% (n=44)	16.9% (n=32)	0.331
Agrīnas repolarizācijas EKG aina	6.2% (n=18)	1.1% (n=2)	0.08
Garš QTc intervāls	9.3% (n=27)	17.1% (n=30)	0.013
Īss QTc intervāls <360 ms	2.5% (n=8)	3.2% (n=6)	0.653
Nespecifiskas ST-T izmaiņas	18.2% (n=53)	33.0% (n=59)	0.001
Atrioventrikulāra blokāde	1.4% (n=4)	1.7% (n=3)	0.79
Intraventriculāri vadišanas traucējumi	20.5% (n=60)	27.9% (n=50)	0.066
Intraatriāli vadišanas traucējumi	4.8% (n=14)	7.8% (n=14)	0.228
Labā ātrija pārslodzes pazīmes EKG	6.5% (n=19)	11.2% (n=20)	0.074
Kreisā ātrija pārslodzes pazīmes EKG	15.1% (n=44)	27.4% (n=49)	0.001
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes	1.6% (n=5)	3.2% (n=6)	0.23
Kreisā kambara hipertrofija EKG	13.0% (n=38)	11.7% (n=21)	0.700
Q zoba izmaiņas	4.5% (n=13)	10.1% (n=18)	0.017
Mirdzaritmija	4.1% (n=12)	6.7% (n=12)	0.209
Frekvence (/min)	87 (74–102)	95 (83–110)	<0.005
TA sistoliskais (mmHg)	140 (130–160)	150 (140–170)	0.015
TA diastoliskais (mmHg)	90 (80–95)	90 (80–100)	0.142
PQ segments (ms)	160 (140–160)	160 (140–180)	0.353
QRS (ms)	94 (88–100)	90 (81–100)	0.110
QTc mediānā vērtība (ms)	405 (390–421)	411.65 (397–433)	0.004

Loģistiskās regresijas analizē ticama asociācija nāvei vēlinā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra alkohola provocētu lēkmju grupā bija: sirds darbības frekvencei OR=1.01 (95% CI=1.001–1.018), p=0.031) un vecumam OR=1.052 (95% CI=1.036–1.068), p<0.001).

1.5.4.12. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar mirstību vēlinā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam.

Parametru sastopamības atšķirības dzīvu un mirušu pacientu grupās uzrādītas tabulas veidā (10. tabula):

10. tabula. Klīnisko un paraklīnisko parametru sastopamība dzīvu un mirušu pacientu grupās.

Epilepsijas grupa	Dzīvi (n=364)	Miruši (n=126)	p vērtība
Parametrs			
Strukturālas izmaiņas CT	34.7% (n=117)	47.2% (n=59)	0.014
Atrofiskas izmaiņas CT	27.6% (n=93)	53.6% (n=67)	<0.001
Jebkuras izmaiņas CT	42.9% (n=156)	71.4% (n=90)	<0.001
Atkārtota lēkme pirms stacionāra	41.8% (n=152)	38.9% (n=49)	0.572
Lēkme 24 h laikā stacionārā	15.9% (n=58)	17.5% (n=22)	0.69
Lēkme > 24h stacionārā	14.6% (n=53)	7.9% (n=10)	0.056
Delīrijs	11.3% (n=41)	19.0% (n=24)	0.026
Hiperaktīvs delīrijs	3.6% (n=13)	8.7 (n=11)	0.021
Sērijveida lēkmes	18.1% (n=66)	12.7% (n=16)	0.159
<i>Status epilepticus</i>	5.8% (n=21)	7.9% (n=10)	0.389
Pirmreizēju lēkmju grupa	Dzīvi (n=100)	Miruši (n=28)	p vērtība
Strukturālas izmaiņas CT	11.5% (n=11)	25.0% (n=7)	0.122
Atrofiskas izmaiņas CT	21.9% (n=21)	53.6% (n=15)	0.002
Jebkuras izmaiņas CT	24.0% (n=24)	57.1% (n=16)	0.001
Atkārtota lēkme pirms stacionāra	14.0% (n=14)	14.3% (n=4)	>0.999
Lēkme 24 h laikā stacionārā	12% (n=12)	17.9% (n=5)	0.528
Lēkme > 24h stacionārā	0% (n=0)	0% (n=0)	–
Delīrijs	4% (n=4)	10.7% (n=3)	0.346

Pirmreizēju lēkmju grupa	Dzīvi (n=100)	Miruši (n=28)	p vērtība
Hiperaktīvs delīrijs	3% (n=3)	0% (n=0)	0.594
Sērijveida lēkmes	9% (n=9)	7.1% (n=2)	>0.999
Status epilepticus	2% (n=2)	3.6% (n=1)	>0.999
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa	Dzīvi (n=320)	Miruši (n=189)	
Strukturālas izmaiņas CT	19.0% (n=59)	35.0% (n=64)	<0.005
Atrofiskas izmaiņas CT	31.3% (n=98)	58.1% (n=104)	<0.005
Jebkuras izmaiņas CT	37.8% (n=121)	67.2% (n=127)	<0.001
Atkārtota lēkme pirms stacionāra	39.1% (n=125)	55.6% (n=105)	<0.005
Lēkme 24 h laikā stacionārā	26.6% (n=85)	31.2% (n=59)	0.264
Lēkme > 24h stacionārā	3.4% (n=11)	3.2% (n=6)	>0.999
Delīrijs	21.9% (n=70)	37.0% (n=70)	<0.005
Hiperaktīvs delīrijs	15.0% (n=48)	24.9% (n=47)	0.007
Sērijveida lēkmes	20.0% (n=64)	25.9% (n=49)	0.124
Status epilepticus	6.9% (n=22)	6.3% (n=12)	0.857

Loģistiskās regresijas analizē ticama asociācija nāvei vēlinā periodā pēc izrakstīšanas epilepsijas grupā bija vecumam OR=1.05 (95% CI=1.03–1.06, p<0.001) un hiperaktīvam delīrijam stacionārā OR=2.51 (95% CI=1.006–6.25, p=0.048), delīrijam stacionārā OR=1.88 (95% CI=1.052–3.34, p=0.033), atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT izmeklējumā OR=1.67 (95% CI=1.04–2.68, p=0.034).

Pirmreizēju lēkmju grupā nebija statistiskas ticamības asociācijai ar nāvi nevienam no analizētajiem parametriem.

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā ticama asociācija nāvei vēlinā periodā pēc izrakstīšanas bija vecumam OR=1.05 (95% CI=1.03–1.07, p<0.001), atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT izmeklējumā OR=2.1 (95% CI=1.39–3.19, p<0.001), atkārtotām lēkmēm 24 stundu laikā pirms stacionāra OR=2.01 (95% CI=1.34–3.01, p=0.001), jebkurām izmaiņām galvas smadzeņu CT OR=2.38 (95% CI=1.58–3.59, p<0.001).

Epilepsijas grupā no pacientiem, kuriem stacionēšanas laikā bija delīrijs, apsekošanas brīdī miruši bija 44.0% pacientu. No pacientiem ar alkohola provocētām lēkmēm, kuriem stacionēšanas laikā bija hiperaktīvs delīrijs, datu pārbaudes brīdī miruši bija 47%, bet no pacientiem ar jebkura veida delīriju – 47.3%.

1.5.4.13. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra īstermiņa prognostiskā nozīme

Katrā no pētāmām grupām atkārtotas lēkmes pirms stacionāra sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam: a) lēkmei(-ēm) pirmajās 24 stundās stacionārā; b) lēkmei(-ēm) >24 stundās kopš stacionēšanas; c) lēkmei(-ēm) visā stacionēšanas periodā. Pārskatāmības labad univariātu analīzes rezultāti par atkārtotu lēkmju sastopamību uzrādīti tabulu veidā, bet loģistiskās regresijas analīzes rezultāti uzrādīti tālāk:

11. tabula. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra sastopamība pacientu grupās ar vai bez atkārtotas lēkmes pirmajās 24 stacionēšanas stundās.

Epilepsijas grupa	Grupa: Lēkme <24h stacionārā ir	Grupa: Lēkme <24h stacionārā nav	p vērtība
Parametrs			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	45.1% (n=37)	39.8% (n=164)	0.371
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	27.8% (n=5)	11.1% (n=13)	0.067
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	47.3% (n=71)	44.5% (n=167)	0.628

12. tabula. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra sastopamība pacientu grupās ar vai bez atkārtotas lēkmes pēc >24 stundām kopš stacionēšanas.

Epilepsijas grupa	Grupa: Lēkme pēc >24h stacionārā ir	Grupa: Lēkme pēc >24h stacionārā nav	p vērtība
Parametrs			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	54.0% (n=34)	38.7% (n=167)	0.022
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	0% (n=0)	0% (n=0)	–
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	82.4% (n=14)	44.1% (n=224)	0.002

13. tabula. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra sastopamība pacientu grupās ar vai bez atkārtotas lēkmēm visā stacionēšanas periodā.

Epilepsijas grupa Parametrs	Grupa: Lēkme stacionēšanas periodā ir	Grupa: Lēkme stacionēšanas periodā nav	p vērtība
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	47.1% (n=57)	38.6% (n=144)	0.098
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	27.8% (n=5)	11.1% (n=13)	0.067
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	48.7% (n=77)	43.9 (n=161)	0.339

Epilepsijas grupā no pacientiem, kuriem pirms stacionēšanas bija atkārtota lēkme, tā atkārtojās visā stacionēšanās periodā 28.4% (n=57), bet no tiem, kuriem nebija, tā atkārtojās 21.8% (n=64) (p=0.098).

Pacientiem, kuriem bija atkārtota lēkme 24 stundu periodā pirms stacionēšanas, univariātu analīzē ticami biežāk tika novērota lēkme stacionēšanas periodā, kas ilgāks par 24 stundām kopš stacionēšanas brīža gan epilepsijas grupā (p=0.022), gan alkohola atcelšanas lēkmju grupā (p=0.002), tomēr pēc loģistiskās regresijas analīzes, šāda sakarība saglabājās tikai alkohola atcelšanas grupā.

1.5.4.14. Atkārtotu lēkmju riska faktori laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam, t.i. atkārtotas lēkmes faktam stacionēšanas periodā pēc vairāk nekā 24h kopš stacionēšanas. Parametru atšķirības abās grupās uzrādītas tabulas veidā:

14. tabula. Klinisko un paraklīnisko parametru sastopamība pacientiem ar un bez atkārtotas lēkmes periodā pēc >24h kopš stacionēšanas.

Epilepsijas grupa Parametrs	Grupa: lēkme pēc >24h stacionārā ir	Grupa: lēkme pēc >24h stacionārā nav	p vērtība
Vecums (gadi)	38 (26–54)	48 (32–64)	0.001
Strukturālas izmaiņas CT	34.0% (n=18)	38.3% (n=158)	0.544
Atrofiskas izmaiņas CT	24.5% (n=13)	36.3% (n=150)	0.090

Epilepsijas grupa	Grupa: lēkme pēc >24h stacionārā ir	Grupa: lēkme pēc >24h stacionārā nav	p vērtība
Parametrs			
Jebkuras izmaiņas CT	38.1% (n=24)	52.2% (n=225)	0.036
Sērijveida lēkme	33.3% (n=21)	14.2% (n=61)	<0.001
Status epilepticus	9.5% (n=6)	6.0% (n=26)	0.293
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	33.3% (n=21)	39.2% (n=166)	0.368
ALAT (U/l)	16 (11–20)	19 (13–31)	0.005
ASAT (U/l)	20 (15–25)	23 (18–36.5)	0.020
Glikoze (mmol/l)	5.44 (4.85–6.18)	6.09 (5.14–7.4)	0.001
Kālijs (mmol/l)	4.24 (4–4.57)	4.15 (3.84–4.54)	0.147
Nātrijs (mmol/l)	140 (135–141.42)	138.87 (135.79–141.82)	0.798
EGĀ (mm/h)	7 (3–13)	7 (3–14)	0.996
CRO (mg/l)	2.10 (0.84–11.16)	1.9 (0.71–6.34)	0.343
Bilirubīns (kopējais) (µmol/l)	7.08 (5.5–10.2)	8.93 (5.9–13)	0.062
LEU (*10 ⁹ /L)	7.34 (5.75–8.7)	8.08 (6.36–10.4)	0.055
RBC (*10 ¹² /L)	4.59 (4.28–4.92)	4.55 (4.24–4.87)	0.520
PLT (*10 ⁹ /L)	259(218–304)	231(196–279)	0.010
PLT <150*10 ⁹ /L	4.8% (n=3)	7.9% (n=34)	0.379
TA sistoliskais (mmHg)	130 (120–147.5)	140 (120–160)	0.192
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80–90)	80 (80–90)	0.619
Sirdsdarbības frekvence (/min)	80 (69–90.5)	76.5 (67–90)	0.631
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	54.0% (n=34)	38.7% (n=167)	0.022
Pirmreizēju lēkmju grupa	Lēkmju periodā >24 h nebija, jo šādi pacienti tika klasificēti kā pirmreizēji diagnosticētas epilepsijas		
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa	Grupa: lēkme pēc >24 h stacionārā ir	Grupa: lēkme pēc >24 h stacionārā nav	
Parametrs			
Vecums (gadi)	49 (37–62)	48 (36–58)	0.759
Strukturālas izmaiņas CT	47.1% (n=8)	24.1% (n=119)	0.044
Atrofiskas izmaiņas CT	58.8% (n=10)	41.1% (n=202)	0.210
Jebkuras izmaiņas CT	58.8% (n=10)	49.2% (n=250)	0.436
Sērijveida lēkme	52.9% (n=9)	20.7% (n=105)	0.004
Status epilepticus	29.4% (n=5)	5.9% (n=30)	0.003
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	66.7% (n=10)	48.0% (n=194)	0.192

Alkohola atcelšanas lēkmju grupa	Grupa: lēkme pēc >24 h stacionārā ir	Grupa: lēkme pēc >24 h stacionārā nav	
Parametrs			
AIAT (U/l)	37.61(21.5–49)	40 (23–81)	0.337
ASAT (U/l)	40.5 (27.5–64)	63(34.19–128.5)	0.056
Glikoze (mmol/l)	6 (4.98–8.15)	6.9 (5.55–8.87)	0.163
Kālijs (mmol/l)	3.97 (3.8–4.15)	4.04 (3.63–4.41)	0.301
Nātrijs (mmol/l)	140.5 (136–141.5)	137 (132.94–140)	0.274
EGĀ (mm/h)	7.5 (3–25)	8.5 (5–18)	0.781
CRO (mg/l)	3.7 (2.48–26.9)	2.97 (1.02–12.52)	0.165
Bilirubīns (kopējais) (µmol/l)	13 (5.45–19.65)	16 (9.35–22.9)	0.183
LEU (*10 ⁹ /L)	9.92 (7.46–11.3)	8.67 (6.83–11.8)	0.625
RBC (*10 ¹² /L)	4.4 (4.14–4.81)	4.41 (4.10–4.75)	0.881
PLT (*10 ⁹ /L)	261 (173–295.5)	188.5 (132–250)	0.008
PLT <150*10 ⁹ /L	5.9% (n=1)	31.5% (n=160)	0.024
TA sistoliskais (mmHg)	150 (130–160)	150 (130–165)	0.753
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80–95)	90 (80–95)	0.484
Sirdsdarbības frekvence	88 (75.5–104.5)	90 (77–104)	0.729
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	82.4% (n=14)	44.1% (n=224)	0.002
Benzodiazepīni pastāvīgi nodaļā	25.0% (n=2)	15.7% (n=41)	0.618

Loģistiskās regresijas analizē ticama asociācija ar atkārtotām lēkmēm periodā >24 stundās pēc stacionēšanas epilepsijas grupā bija sērijveida lēkmēm pirms stacionāra OR=2.78 (95% CI=1.52–5.10, p<0.001) un glikēmijas līmenim (zemākam) OR 0.71 (95% CI=0.58–0.87, p=0.001).

Ticama asociācija ar atkārtotām lēkmēm alkohola atcelšanas grupā bija atkārtotām lēkmēm pirms stacionāra OR=4.35 (95% CI=1.19–15.8, p=0.025), status epilepticus pirms stacionāra OR=5.356 (95% CI=1.66–17.24, p=0.005), bet asociācijai statistisku ticamību nesasniedza strukturālas izmaiņas galvas smadzeņu CT OR=2.74 (95% CI=0.99–7.58, p=0.053).

1.5.4.15. Atkārtotas lēkmes stacionāra periodā pirmajās 24 stundās riska faktori

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināti atbilstoši pētāmajam iznākamam, t.i. atkārtotas lēkmes faktam stacionēšanas perioda pirmajās 24 stundās. Univariātu analīzes atšķirības abās grupās apskatāmas promocijas darba pilnajā versijā.

Epilepsijas grupā loģistiskās regresijas analizē ticama asociācija ar atkārtotām lēkmēm pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas bija: *status epilepticus* pirms stacionēšanas OR=12.57 (95% CI=4.55–34.72, $p<0.001$), sērijveida lēkmēm pirms stacionēšanas OR=3.62 (95% CI=1.39–9.45, $p=0.009$), augstākam kālija līmenim OR=0.483 (95% CI=0.27–0.88, $p=0.016$), sirds darbības frekvencei OR=1.018 (95% CI=1.00–1.03, $p=0.019$).

Pirmreizēju lēkmju grupā nebija statistiskas ticamības asociācijai ar atkārtotām lēkmēm pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas nevienam no analizētajiem parametriem.

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā ticama asociācija ar atkārtotām lēkmēm pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas bija: sērijveida lēkmēm OR=3.78 (95% CI=2.28–6.28, $p<0.001$), *status epilepticus* pirms stacionāra OR=3.89 (95% CI=1.73–8.74, $p=0.001$), apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=1.72 (95% CI=1.09–2.72, $p=0.021$).

1.5.4.16. Klinisko un paraklīnisko parametru saistība ar delīrija attīstību stacionārā

Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā epilepsijas grupā bija 38.5% ($n=187$), pirmreizēju lēkmju grupā 31.6% ($n=42$), alkohola atcelšanas lēkmju grupā 48.7% ($n=204$). Delīrijs vēlāk kā 24 stundas kopš stacionēšanas tika konstatēts epilepsijas grupā 13.2% ($n=65$) pacientu, pirmreizējo lēkmju grupā 5.2% ($n=7$), alkohola atcelšanas lēkmju grupā 48.7% ($n=204$) pacientu. No minētajiem pacientiem daļai delīrijs izpaudās kā hiperaktīvs delīrija tips. Epilepsijas grupā hiperaktīvs delīrijs tika konstatēts 5.1% ($n=25$) pacientu, pirmreizēju lēkmju grupā 2.2% ($n=3$), alkohola atcelšanas lēkmju grupā 19.0% ($n=100$) pacientu.

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam, t.i. delīrija attīstībai laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas. Sākotnējā analizē tika iekļauti visi, gan hipoaktīvi, gan hiperaktīvi delīrija gadījumi. Klinisko parametru atšķirības abās grupās uzrādītas tabulas veidā:

15. tabula. Klinisko un paraklīnisko parametru sastopamība pacientiem ar un bez delīrija epizodes pēc >24h kopš stacionēšanas.

Epilepsijas grupa	Delīrijs pēc >24h ir	Delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
Parametrs			
Vecums (gadi)	53 (36–67)	46 (31–62)	0.109
Strukturālas izmaiņas CT	45.2% ($n=28$)	36.6% ($n=148$)	0.197
Atrofiskas izmaiņas CT	48.4% ($n=30$)	32.9% ($n=133$)	0.017
Jebkuras izmaiņas CT	66.2% ($n=43$)	48.0% ($n=206$)	0.006
Sērijveida lēkme	32.3% ($n=21$)	14.2% ($n=61$)	<0.001

Epilepsijas grupa	Delīrijs pēc >24h ir	Delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
Parametrs			
Status epilepticus	21.5% (n=14)	4.2% (n=18)	<0.001
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	83.1% (n=54)	31.6(n=133)	<0.001
AIAT (U/l)	17(12–28)	19(13–30)	0.302
ASAT (U/l)	26.5 (16.5–49.5)	22.4(17.89–33)	0.386
Glikoze (mmol/l)	6 (5.05–7.2)	5.9 (5.13–7.3)	0.713
Kālijs (mmol/l)	4.35 (3.89–4.77)	4.15 (3.87–4.53)	0.068
Nātrijs (mmol/l)	136 (133.03–142)	139 (136–141.43)	0.216
EGĀ (mm/h)	10 (6–23)	6 (3–13)	0.025
CRO (mg/l)	7.25 (1.75–18.05)	1.77 (0.7–5.9)	0.002
Bilirubīns (kopējais) (μmol/l)	9.8 (5.9–13)	8.3 (5.65–12)	0.541
LEU (*10 ⁹ /L)	7.87 (6.61–10.25)	8 (6.19–10.10)	0.598
RBC (*10 ¹² /L)	4.45 (4.15–4.78)	4.57 (4.26–4.91)	0.154
PLT (*10 ⁹ /L)	225 (187.5–267)	237 (202–285)	0.057
PLT <150*10 ⁹ /L	13.8% (n=9)	6.5% (n=28)	0.037
TA sistoliskais (mmHg)	140 (122.5–150)	140 (120–160)	0.585
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80–90)	80 (80–90)	0.651
Sirdsdarbības frekvence	76 (67–100)	77 (68–90)	0.378
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	53.8% (n=35)	38.7% (n=166)	0.020
Pirmreizēju lēkmju grupa	Delīrijs pēc >24h ir	Delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
Parametrs			
Vecums (gadi)	68 (50.5–70.5)	51.5 (29–66)	0.199
Strukturālas izmaiņas galvas CT	0% (n=0)	16.1% (n=20)	0.248
Atrofiskas izmaiņas CT	14.3% (n=1)	30.6% (n=38)	0.357
Jebkuras izmaiņas CT	14.3% (n=1)	33.6% (n=43)	0.289
Sērijveida lēkme	28.6% (n=2)	7.8% (n=10)	0.119
Status epilepticus	14.3% (n=1)	1.6% (n=2)	0.026
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	71.4% (n=5)	29.4% (n=37)	0.032
AIAT (U/l)	19.32(11.75–32.5)	18 (15–30)	0.809
ASAT (U/l)	24.93 (19–31.11)	22.13 (18–34)	0.841

Pirmreizēju lēkmju grupa	Delīrijs pēc >24h ir	Delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
Parametrs			
Glikoze (mmol/l)	8.21 (7.36–12.06)	6.76 (5.52–7.4)	0.015
Kālijs (mmol/l)	4.07(4–5)	4.03 (3.76–4.41)	0.479
Nātrijs (mmol/l)	136.16 (123.38–138.08)	139.49 (136.09–142)	0.201
EGĀ (mm/h)	n.d.(–)	6.5(4–11.5)	0.939
CRO (mg/l)	2.09 (1.56–22.4)	1.45 (0.6–3.89)	0.303
Bilirubīns (kopējais) (µmol/l)	10.65 (4–17.3)	10 (6.75–13.5)	0.727
LEU (*10 ⁹ /L)	8.97 (7.68–11.22)	8.03 (6.74–9.67)	0.371
RBC (*10 ¹² /L)	4.78 (4.27–4.98)	4.61 (4.23–4.98)	0.757
PLT (*10 ⁹ /L)	275 (208–299.5)	241 (195.5–281)	0.447
PLT <150*10 ⁹ /L	0% (n=0)	10.2% (n=13)	0.375
TA sistoliskais (mmHg)	160 (140–180)	140 (120–160)	0.113
TA diastoliskais (mmHg)	90 (85–100)	80 (80–90)	0.193
Sirdsdarbības frekvence (/min)	99 (89–114)	75 (65–87)	0.003
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	42.9% (n=3)	11.7% (n=15)	0.05
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa	Delīrijs pēc >24h ir	Delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
Parametrs			
Vecums (gadi)	55 (44.5–63.0)	45 (35–55)	<0.001
Strukturālas izmaiņas CT	31.3% (n=46)	22.1% (n=81)	0.028
Atrofiskas izmaiņas CT	55.8% (n=82)	35.5% (n=130)	<0.001
Jebkuras izmaiņas CT	61.5% (n=91)	44.8% (n=169)	0.001
Sērijveida lēkme	24.3% (n=36)	20.7% (n=78)	0.410
Status epilepticus	14.2% (n=21)	3.7% (n=14)	<0.005
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	71.1% (n=86)	39.6% (n=118)	<0.005
ALAT (U/l)	40 (25.5–81.9)	40 (22.91–79)	0.595
ASAT (U/l)	70.4 (30–156.5)	57.5(31–120.44)	0.035
Glikoze (mmol/l)	7.2 (5.7–9.12)	6.8 (5.5–8.74)	0.150
Kālijs (mmol/l)	3.94 (3.55–4.23)	4.2 (3.68–4.43)	0.012
Nātrijs (mmol/l)	135.08 (131–139.45)	138 (134–140.06)	0.031
EGĀ (mm/h)	12 (7–23)	7 (4–16)	0.001

Alkohola atcelšanas lēkmju grupa Parametrs	Delīrijs pēc >24h ir	Delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
CRO (mg/l)	7.45 (1.8–27)	2.33 (0.89–8.9)	<0.001
Bilirubīns (kopējais) (μmol/l)	17.07 (10.8–23.3)	15.5 (9–22)	0.161
LEU (*10 ⁹ /L)	9.39 (7.04–12.10)	8.59 (6.73–11.4)	0.117
RBC (*10 ¹² /L)	4.38 (4.06–4.65)	4.43 (4.13–4.81)	0.072
PLT (*10 ⁹ /L)	177 (126–242)	194 (137–256)	0.116
PLT <150*10 ⁹ /L	35.1% (n=52)	28.9% (n=109)	0.164
TA sistoliskais (mmHg)	150 (130–170)	150 (130–160)	0.342
TA diastoliskais (mmHg)	90(80–100)	90 (80–95)	0.776
Sirdsdarbības frekvence	97 (84.5–110)	88 (73–102)	<0.001
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	56.1% (n=83)	41.1% (155)	0.002
Benzodiazepīnu terapija pastāvīgi	18.7% (n=14)	14.9% (n=29)	0.456
Benzodiazepīnu terapija nepieciešamības gadījumā	46.7% (n=35)	27.8% (n=54)	0.003

Epilepsijas grupā loģistiskās regresijas analizē ticama asociācija ar delīrija attīstību stacionārā laika periodā >24 stundas epilepsijas grupā bija sekojošiem parametriem: *status epilepticus* pirms stacionāra OR=3.89 (95% CI=1.43–10.6, p=0.008), apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=8.39 (95% CI=3.74–18.83, p<0.001), trombocitopēnijai OR=2.59 (95% CI=1.07–6.28, p=0.035), sērijveida krampju lēkmēm pirms stacionāra OR=2.17 (95% CI 1.17–4.0, p=0.013).

Pirmreizēju lēkmju grupā nebija statistiskas ticamības asociācijai ar delīrija attīstību nevienam no analizētajiem parametriem.

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā asociācija ar delīrija attīstību bija: atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT OR=2.31 (95% CI=1.55–3.50, p<0.001), jebkurām izmaiņām galvas smadzeņu CT OR=1.98 (95% CI=1.33–2.95, p=0.001), *status epilepticus* pirms stacionāra OR=3.66 (95% CI=1.76–7.57, p<0.001), atkārtotām lēkmēm 24 stundu laikā pirms stacionāra OR=1.67 (95% CI=1.12–2.51, p=0.012).

1.5.4.17. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar hiperaktīva delīrija attīstību stacionārā

Epilepsijas grupā loģistiskās regresijas analizē ticama asociācija ar hiperaktīvu delīriju stacionārā laika periodā >24 stundas bija trombocitopēnijai

OR=3.20 (CI=1.02–10.1, p=0.047), kopējam bilirubīna līmenim, tomēr tā ietekme bija nenozīmīga OR=1.04 (95% CI=1.00–1.08, p=0.044), apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=13.5 (95% CI=2.17–83.95, p=0.005), AsAT līmenim OR=1.01 (95% CI=1.003–1.02, p=0.005).

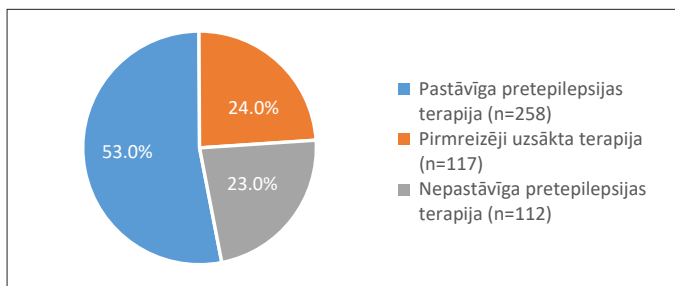
Alkohola atcelšanas lēkmju grupā ticama asociācija ar hiperaktīvu delīriju bija apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=1.80 (95% CI=1.035–2.96, p=0.037) un atkārtotām lēkmēm 24 stundu laikā pirms stacionāra OR=2.22 (95% CI=1.33–3.69, p=0.002).

Pirmreizēju lēkmju grupā statistiski ticama asociācija ar hiperaktīva delīrija attīstību netika atrasta nevienam no pētītajiem parametriem.

1.5.4.18. Pretepilepsijas terapijas raksturojums pētāmajā epilepsijas pacientu populācijā

No epilepsijas pacientu grupas, kurā bija zināms par medikamentu lietošanu (n=487/494), pretepilepsijas terapiju pastāvīgi pirms stacionāra lietoja 53.0% (n=258/487) pacientu. 2 no 372 pacientiem ar iepriekš zināmu epilepsiju nebija datu par iepriekš lietotiem medikamentiem. Pretepilepsijas terapija epilepsijas grupā uzrādīta grafikā (8. attēls).

Ja tiek raksturota pretepilepsijas medikamentu nelietošana pacientu grupā ar jau zināmu epilepsiju, tad 30.2% (n=112/370) nelietoja pretepilepsijas medikamentus pastāvīgi nelīdzestības vai citu iemeslu dēļ.



8. attēls. Pretepilepsijas terapijas raksturojums epilepsijas grupas pacientiem, par kuriem bija pieejami dati (n=487/494).

Biežāk lietotie medikamenti bija: karbamazepīns 48.4% (n=239), valproāts 39.1% (n=191), lamotrigīns 18.2% (n=89), klonazepāms 9.5% (n=47), topiramāts 5.5% (n=27), fenobarbitāls 3.8% (n=19), okskarbazepīns 3.1% (n=15), diazepamāms 1.4% (n=7), gabapentīns 1.2% (n=6), fenitoīns 0.6% (n=3), pregabalīns 0.4% (n=2).

Lietoto medikamentu atšķirības univariātu analizē dzīvu un mirušu epilepsijas pacientu grupās uzrādīti tabulas veidā:

16. tabula. Lietoto pretepilepsijas medikamentu atšķirības vēlinā periodā dzīvu un mirušu epilepsijas pacientu grupās.

Epilepsijas grupa	Dzīvi	Miruši	p vērtība
Karbamazepīns	45.9% (n=167)	56.3% (n=71)	0.077
Nātrija valproāts	38.9% (n=140)	39.2% (n=49)	0.951
Lamotrigīns	21.9% (n=79)	7.9% (n=10)	<0.001
Klonazepāms	11.0% (n=40)	5.6% (n=7)	0.095
Topiramāts	6.4% (n=23)	3.2% (n=4)	0.175
Fenobarbitāls	4.4% (n=16)	2.4 (n=3)	0.292
Okskarbazepīns	3.6 (n=13)	1.6 (n=2)	0.258

Loģistiskās regresijas analizē nevienam medikamentam nebija statistiski ticamas ietekmes uz mirstību. Ņemot vērā ilgo laika posmu līdz miršanas fakta pārbaudei, šāda analīze ir vērtējama kā neinformatīva.

Atsevišķi analizējot medikamentu ietekmes stacionēšanas brīdī, lietotajiem medikamentiem nebija ietekmes uz pēkšņas kardiālas nāves riska marķieriem, intraventrikulāriem vadīšanas traucējumiem, intraatriāliem vadīšanas traucējumiem. Vienīgi nātrija valproāta lietotāju grupā bija biežākas atrioventrikulāras blokādes, t.i. 5.1% (n=9) grupā, kur lieto nātrija valproātu pret 1.8% (n=5) grupā, kas nelieto nātrija valproātu (p=0.044). Iespējamie iemesli šādai atradei skaidroti diskusijas sadaļā.

1.5.4.19. Pretepilepsijas medikamentu saistība ar delīrija attīstību epilepsijas grupā

Epilepsijas grupā parametru (pielietoto medikamentu) sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākamam, t.i. delīrija attīstībai laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas. Parametru atšķirības abās grupās uzrādītas tabulas veidā:

17. tabula. Pretepilepsijas medikamentu lietošana epilepsijas pacientu grupās ar un bez delīrija epizodes pēc >24h kopš stacionēšanas.

Parametrs	Delīrijs pēc >24h stacionārā ir	Delīrijs pēc >24h stacionārā nav	p vērtība
Karbamazepīns	55.4% (n=36)	47.3% (n=203)	0.381
Nātrija valproāts	43.1% (n=28)	38.4% (n=163)	0.476
Lamotrigīns	4.6% (n=3)	20.2% (n=86)	0.002
Klonazepāms	7.7% (n=5)	9.8% (n=42)	0.630
Topiramāts	3.1% (n=2)	5.9% (n=25)	0.356
Fenobarbitāls	6.2% (n=4)	3.5% (n=15)	0.436
Okskarbazepīns	3.1% (n=2)	3.1% (n=13)	0.994

Loģistiskās regresijas analizē vienīgi lamotrigīnam bija ietekme uz delīriju attīstību, hiperaktīvu un hipoaktīvu delīriju apskatot kā vienotu grupu OR=0.207 (95% CI=0.063–0.684)(p=0.010).

Nevienam no lietotajiem medikamentiem nebija statistiski ticamas ietekmes uz hiperaktīva delīrija attīstību.

1.5.4.20. Benzodiazepīnu terapijas un efektivitātes raksturojums komplikēta alkohola abstinences sindroma ārstēšanā

269 pacientiem ar alkohola atcelšanas lēkmēm bija pieejami dati par benzodiazepīnu saņemšanu nodaļā delīrija un/vai lēkmju ārstēšanai un profilaksei.

No alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem pastāvīgi vai pēc vajadzības benzodiazepīnus nodaļā delīrija un/vai lēkmju ārstēšanai un profilaksei saņēma 49.1% (n=132) pacientu. No visiem pacientiem pastāvīgi benzodiazepīnus saņēma 16.0% (n=43), bet pēc vajadzības 33.1% (n=89). Precīzs benzodiazepīnu devu un formu uzskaitījums pieejams promocijas darba pilnajā versijā.

No pacientiem, kas benzodiazepīnus saņēma pēc vajadzības, biežāk pielietotā ārstēšana bija diazepamā 10 mg intramuskulāri 92.1% (n=82) un diazepamā 10 mg i/v 7.9% (n=7) pacientu.

Benzodiazepīniem kā grupai kopumā, kā arī nevienam no medikamentiem, to formām un devām, t.sk. biežāk pielietotajai terapijai – diazepamam 10 mg diennakts devā nebija statistiski ticamas ietekmes uz delīrija riska samazinājumu (profilaksi).

1.5.4.21. Blakusslimību rakturojums pētījuma populācijās

Blakusslimību analīze veikta aprakstošā veidā, datus uzrādot tabulā. Kopsavilkumā uzrādītas tikai blakusslimību nozoloģiskās grupas, bet precīzs uzskaitījums apskatāms promocijas darba pilnajā versijā.

Netika iekļauti pacienti ar aktīviem galvas smadzeņu audzējiem (pētījuma izslēgšanas kritērijs), jo šādu pacientu stacionēšana mērķtiecīgi notiek neiroķirurģijas nodaļā un radītu datu neprecizitāti.

Epilepsijas grupā uzrādīti visi pacienti, kuri stacionēti ar epilepsijas diagnozi (gan ar bilaterālām toniski kloniskām lēkmēm, gan ar izolētām fokālām lēkmēm bez pārejas bilaterālāt toniski-kloniskās lēkmēs, kā arī pacienti ar izolēti absansu vai miokloniskām lēkmēm stacionēšanas brīdī) (n=535).

18. tabula. Blakusslimību grupu uzskaitījums pētījuma populācijās.

	Epilepsijas grupa (n=535)	Pirmreizēja grupa (n=135)	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa (n=525)
Kardiovaskulārās slimības	39.6% (n=212)	47.4% (n=64)	31.0% (n=163)
Endokrinoloģiskas slimības	18.5% (n=99)	20.7% (n=28)	6.1% (n=32)

	Epilepsijas grupa (n=535)	Pirmreizēja grupa (n=135)	Alkohola atcelšanas lēmumu grupa (n=525)
Gastroenteroloģiskas slimības	2.2% (n=12)	3.7% (n=5)	2.1% (n=11)
Gastroenteroloģiskas slimības (USG dati)	22.1% (n=118)	22.2% (n=30)	43.4% (n=228)
Neiroloģiskas slimības	63.0% (n=337)	54.1% (n=73)	59.4% (n=312)
Psihiatriskas slimības	20.2% (n=108)	13.3% (n=18)	18.9% (n=99)
Pulmonoloģiskas slimības	6.7% (n=36)	5.9% (n=8)	6.3% (n=33)
Otolaringoloģiskas slimības	2.1% (n=11)	2.2% (n=3)	2.3% (n=12)
Uroloģiskās slimības	18.7% (n=100)	11.9% (n=16)	11.2% (n=59)
Onkoloģiskas slimības	5.4% (n=29)	5.9% (n=8)	1.7% (n=9)
Infektoloģiskas slimības	2.1% (n=11)	3.7% (n=5)	2.2% (n=12)
Ortopēdiskas- traumatoloģiskas slimības	2.2% (n=12)	1.5% (n=2)	2.1% (n=11)
Oftalmoloģiskas slimības	2.8% (n=15)	3.7% (n=5)	0% (n=0)

1.5.5. Diskusija – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēmju un alkohola atcelšanas lēmju pacientiem

1.5.5.1. Pētījuma grupu raksturojums

Šajā pētījuma sadaļā tika iekļauti visi 1174 pacienti, kuri bija stacionēti pēc toniski-kloniskas krampju lēkmes laika posmā no 2006.–2014. gadam. Pacienta karšu manuāla atlasīšana ļāva izvairīties no situācijas, ka atsevišķas slimības epizodes netiktu iekļautas pētījumā, kā tas varētu notikt, izmantojot atlasī no elektroniskas datu uzskaites pēc slimības klasifikācijas kodiem. Pacienti ar fokāla sākuma lēkmēm bez pārejas bilaterālās toniski-kloniskās lēkmēs, pacienti ar izolēti absansu vai miokloniskām lēkmēm netika iekļauti šajā pētījumā, jo šādu lēmju precīza kvantitatīva uzskaitē nav iespējama, tāpēc neļautu sasniegt pētījuma mērķus – izpētīt atkārtotu lēmju nozīmi, kā arī radītu neprecizitātes, raksturojot pakāpi, kādā epilepsijas lēkmes ir kontrolētas. Stacionārā “Gaiļezers” pastāvošā kārtība, ka pacienti ar bezsamaņas-krampju lēkmēm tiek mērķtiecīgi stacionēti 7. vispārējās neiroloģijas nodaļā, kā arī pārvesti uz šo nodaļu pēc sākotnējās stacionēšanas reanimācijas vai cita profila nodaļās, ļāva maksimāli aptvert pētāmās pacientu grupas daudzprofilu slimnīcā, kas savukārt ir lielākais stacionārs Latvijā. Pētījumā netika iekļauti tie pacienti, kuri pēc bezsamaņas-krampju lēkmes tika izrakstīti no uzņemšanas nodaļas, jo šādu pacientu iekļaušana neļautu sasniegt pētījuma mērķi, t.i., analizēt klīnisko un paraklīnisko parametru nozīmi īstermiņā, pacientam atrodoties stacionārā.

Stacionēšanas motīvi pēc bezsamaņas-krampju lēkmes vairumā gadījumu atbilst vispārzināmiem kritērijiem, kā piemēram, atkārtotas bezsamaņas-krampju lēkmes, *status epilepticus*, pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme vai vidēji smags vai smags pacienta vispārējais stāvoklis. Pēdējā no nosauktajām pazīmēm ir visvairāk pakļauta ārsta subjektīvajam viedoklim un izpratnei par slimības smagumu, tomēr uzsverams, ka šāda problēma tiks novērota visu tādu stāvokļu gadījumā, kad nav pieejami precīzi subjektīvo faktoru izslēdzoši kritēriji. Neskatoties uz minēto, jāatzīmē, ka dēļ pētījumā apskatītā perioda ilguma, lielā pacientu skaita un dēļ fakta, ka slimnīcā "Gaiļezers" akūtās situācijās tiek stacionēta vismaz puse no Rīgas un tuvējo reģionu pacientu pēc bezsamaņas-krampju lēkmēm, kā arī tādēļ, ka stacionārs "Gaiļezers" ir vienīgais stacionārs valstī ar speciālizētu aprūpes struktūru pieaugušo vecuma epilepsijas pacientiem – Epilepsijas vienību, pētījuma dizains precīzi ataino tādu epilepsijas, akūtu simptomātisku lēkmju un pirmreizēju bezsamaņas-krampju lēkmju pacientu grupas, kuriem nepieciešama stacionāra palīdzība. 20.7% pacientu epilepsijas grupā bija ar retām lēkmēm (1 vai mazāk lēkmes gadā), tātad, pētījums neatbilst tikai medikamentu rezistentas epilepsijas pacientus.

Pētījumā kopumā netiek apskatīta visa epilepsijas pacientu populācija, jo pacietiem ar pilnīgu lēkmju kontroli nav nepieciešama stacionāra ārstēšanās, tomēr pilnīgi kontrolētai epilepsijai ir labvēlīga ilgtermiņa prognoze un tās analīze neatbilst pētījuma mērķiem.

Datu no Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzes izmantošana ir ļāvusi veikt klīnisko un paraklīnisko parametru sastopamības analīzi dzīvu un mirušu pacientu grupās. Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē dati atbilstoši personas kodiem ir pieejami, sākot ar 2006. gada, tāpēc minētais gads agrākais, no kura varēja un no kura tika iekļauti pacientu dati. Izvēlētais pacientu pārbaudes brīdis datu bāzē (3–11 gadi pēc stacionēšanas epizodes) tiek pamatots ar faktu, ka epilepsijas pacientiem vērojams standartizētā mirstības koeficienta pieaugums pirmajos 5–10 gados kopš epilepsijas diagnozes uzstādīšanas, pēc kā tas saglabājas stabils (Hitiris et al., 2007). Tā kā epilepsijas grupā bija iekļauti visi epilepsijas pacienti, no kuriem 24.7% (n=122) bija ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, agrāka pārbaudes brīža par miršanas faktu izvēle radītu neprecizitātes šai pacientu daļai. Pētījumos, ar kuru starpniecību tiek pētīta mirstība, parasti iesaista pacientus, kuriem epilepsijas lēkmju kontrole ir nepilnīga (Forsgren et al., 2005).

Akūtu simptomātisku lēkmju grupā 96.3% (n=525/545) pacientu bija pēc alkohola atcelšanas vai intoksikācijas izraisītām lēkmēm, tāpēc ārpus statistiskas aprakstīšanas padziļināta analīze tika veikta tikai tai pacientu daļai, kuri bija stacionēti pēc ar alkohola lietošanu saistītām lēkmēm. Tāpēc ir uzsverams, ka rezultāti un secinājumi attiecināmi tikai uz alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populāciju, bet nevis visiem akūtu simptomātisku lēkmju pacientiem. Atbilstoši iepriekš aprakstītajam (Leung et al., 2010), arī šajā pētījumā citi

akūtu simptomātisku krampju lēkmju iemesli bija reti sastopami (n=20/545), tāpēc to analīze nav mērķtiecīga zemās statistiskās ticamības dēļ. Jāuzsver, ka pacienti ar cerebrālu infarktu un intrakraniālu hemorāģiju rezultātā notikušām akūtām simptomātiskām lēkmēm praktiski nav iekļauti šajā pētījumā, jo šādi pacienti primāri tiek stacionēti neiroķirurģijas vai 6. neirovaskulārajā nodaļā, bet šo nodaļu pacientu populācijas netika analizētas. Tāpēc cerebrāla infarkta un intrakraniālas hemorāģijas nelielais pacientu skaits neatspoguļo šo divu slimību grupu patieso īpatsvaru akūtu simptomātisku lēkmju etioloģisko faktoru aspektā. Datu demonstrēšana par šīm nozoloģijām minētā apstākļa dēļ būtu neprecīza.

1.5.5.2. Ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes

Kā iepriekš aprakstīts, šis promocijas pētījums aptver lielu daļu Latvijā ārstēto pacientu populācijas ne tikai ar epilepsijas, bet arī ar alkohola atcelšanas lēkmēm, jo stacionārā "Gaiļezers" šīs grupas pacienti tiek mērķtiecīgi stacionēti neiroloģijas nodaļā, kas nav pretrunā ar dažādu pasaules valstu pieredzi (McKeon et al., 2008). Parasti alkohola atcelšanas lēkmju pacienti stacionēšanas brīdī jau tiek ārstēti uzņemšanas nodaļā, nepieciešamības gadījumā – reanimācijas nodaļā, bet noslēdzošais ārstniecības etaps noris neiroloģijas nodaļā, rezultātiem uzrādot lielas daļas ārstu pielietoto aprūpes modeli. Visā pētījuma aptvertajā periodā, kas ir 9 gadi, tikai 5 pacientiem no 525 (0.95%) tika rekomendēts ar alkohola lietošanu saistītās problēmas risināt pie narkologa. Praktiski vienmēr tika rekomendēts nelietot alkoholu, bet, kā zināms, šāda rekomendācija izolēti nav efektīva (O'Donnell et al., 2013). Alkohola atcelšanas lēkmes attīstās pēc ilgstošas alkohola lietošanas, tāpēc pacientiem ar kaitīgu alkohola lietošanu vai alkohola atkarību (Babor et al., 1994; Babor et al., 2001), un šādu alkohola lietošanas paradumu gadījumā ir sniedzamas specifiskas rekomendācijas alkohola lietošanas paradumu maiņai, iesakāma alkohola lietošanas paradumu monitorēšana, kā arī pacientiem ir rekomendēts konsultēties pie narkologa aizdomu par alkohola atkarību gadījumā (SPKC, 2015). Nevienu no palīdzības sniegšanas gadījumiem netika pielietoti pieejamie skrīninga testi alkohola pārmērīgas lietošanas identifikācijai vai gradācijai, lai gan to varētu skaidrot ar pārliecinošu norādi par alkohola pārmērīgu lietošanu, ja tā rezultātā attīstās alkohola atcelšanas lēkmes vai delīrijs. Prakses nerekomendēt konsultāciju pie narkologa iemeslu izzināšana nebija šī pētījuma mērķis, bet atradne liecina par šīs pacientu grupas aprūpes neefektivitāti ārpus narkoloģiskā profila nodaļas, tāpēc šādas prakses (alkohola atcelšanas lēkmju ārstēšana ārpus narkoloģiska profila nodaļas) pielietošanas gadījumā būtu rekomendējams ieviest standartizētus aprūpes protokolus.

Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā bija ievērojami vairāk (80,2%) vīriešu dzimuma pacientu, kam varētu būt izskaidrojums faktā, ka kopumā vīrieši lieto vairāk alkohola (Ceylan-Isik et al., 2010), savukārt alkohola atcelšanas

lēmju risks ir atkarīgs no patērētā alkohola daudzuma (Lechtenberg & Worner, 1992), tomēr tik būtisku vīriešu īpatsvaru neappraksta citā pētījumā, kurā arī iekļauti visi pēc kārtas stacionēti pacienti ar alkohola atcelšanas lēmēm, no tiem 55% vīriešu (Bråthen et al., 1999), tāpēc skaidrojums šādai atradei jāmeklē citos apstākļos, piem., kultūrvides īpatnībās, kas liek slēpt pārmērīgas alkohola lietošanas problēmu sieviešu populācijā vai alkohola lietošanas fakta nekonstatēšanu no ārstu puses, ja alkohols ir lietots mazākos apjomos. Salīdzinoši līdzīgs vīriešu īpatsvars (86.2%) uzrādīts Polijas slimnīcā veikta pētījuma populācijā, kurā gan netika apskatītas alkohola atcelšanas lēkmes, bet visi ar alkohola atcelšanas sindromu stacionētie indivīdi. Minētajā pētījumā 86.2% pacientu bija vīrieši (Wojnar et al., 1997).

Uzrādītais psihogēnu neepileptisku lēmju biežums epilepsijas pacientiem (4.5%, n=22) ir vērtējams kritiski, jo pacientiem no pirmajiem 7 apskatītajiem pētījuma gadiem šāda diagnoze tika uzstādīta klīniski dēļ apstākļa, ka Latvijā vēl nebija pieejama ilgtermiņa video-EEG monitorēšana, kas šobrīd ir “zelta standarts” psihogēnu lēmju diagnostikā pasaulē, tāpēc šāda komorbiditāte bija objektivizēta ar minēto diagnostisko metodi 1 no 22 šīs grupas pacientiem. Ņemot vērā ilgtermiņa video-EEG ierobežoto pieejamību pret kopējo pacientu skaitu, psihogēnu lēmju diagnozes uzstādīšana klīniski ir reāla pastāvoša prakse, lai pacientiem varētu tikt rekomendēta nepieciešamā psihoterapeitiskā ārstēšana. Vairums no pētījumiem, kuros apskata epilepsijas un psihogēnu lēmju kā blakusslimību pastāvēšanu, primāri analizē, kāda ir epilepsijas diagnozes prevalence pacientiem ar psihogēnām neepileptiskām lēmēm, atklājot epilepsiju dažādos pētījumos 5.3% (Martin et al., 2003), 9.4% (Benbadis et al., 2001) līdz pat 32% (Reuber et al., 2002) pacientu atkarībā no pētāmās populācijas. Jautājums par to, cik pacientiem ar epilepsiju ir arī psihogēnas lēkmes, ir mazāk aprakstīts, šāda pētījuma sarežģītās metodoloģijas dēļ, bet tiek ziņots, ka psihogēnas lēkmes ir 9.8% (El-Naggar et al., 2017) līdz 12.3% pacientu ar pierādītu epilepsiju (Chen-Block et al., 2016). Salīdzinot psihogēnu lēmju īpatsvaru aprakstītajās epilepsijas populācijās ar promocijas darbā atklāto, var spriest, ka medicīnas personāls klīniski spēj identificēt gandrīz pusi pacientu ar psihogēnām lēmēm, lai gan šāda apgalvojuma drošam apstiprinājumam būtu nepieciešams veikt diagnozes apstiprinājumu ar ilgtermiņa video-EEG monitorēšanas izmeklējumu.

Dati par epilepsijas pacientu nodarbinātību apstiprina zemo nodarbinātības līmeni, t.i. tikai 27.3% pacientu bija nodarbināti, bet 33.2% pacientu bija bezdarbnieki, rezultāti principiāli neatšķiras no tiem, kas iegūti populācijas pētījumos, kas veikti ASV 1996. gadā, attiecīgi uzrādot 37% nodarbinātību (24% – pilna laika darbu) un bezdarbnieka statusu 25% epilepsijas pacientu (Fisher et al., 2000). Šajā pat laikā veiktā pētījumā par 15 Eiropas valstīm epilepsijas pacientiem uzrādīts daudz zemāks bezdarba līmenis – 11% (Baker et al., 1997). Promocijas darbā apskatītajā laika periodā Latvijā bijuis ievērojami augstāks

epilepsijas pacientu īpatsvars ar bezdarbnieka statusu, salīdzinot ar citām Eiropas valstīm, kur bezdarba līmenis epilepsijas pacientiem saglabājies stabili zems, piem., Spānijā, kur bezdarbnieki bija tikai 10.9% pacientu, un nodarbinātības līmenis neatšķiras no populācijā sastopamā (Marinas et al., 2011). Nodarbinātības problēma galvenokārt ir saistīta ar sabiedrības aizspriedumiem pret cilvēkiem ar epilepsiju, augstāka nodarbinātība ir pacientiem, kuriem nav bailes par iespējamu diskrimināciju darba vietā (Bautista & Wludyka, 2007).

Tā kā pētījums tiek veikts pieaugušo populācijā, uzskatāmi neliels pacientu īpatsvars, kuri mācās vai studē (3% jeb 6.66% vecumā no 16–45 gadiem) liecina par to, ka pacienti ar slikti kontrolētu epilepsiju izvēlas nestudēt augstskolā, kas savukārt palielina sociālus risks, kuri saistīti ar zemāku izglītības līmeni. Zemāks izglītības līmenis epilepsijas pacientiem korelē ar slikti kontrolētu epilepsijas līmeni (Callaghan et al., 1992).

1.5.5.3. Atkārtotas lēkmes

Atkārtotas lēkmes pirms stacionēšanas tika vērotas 40.7% epilepsijas pacientu un 45.3% pacientu ar alkohola atcelšanas lēkmēm. Šis fakts neliecina par kopējo atkārtotu lēkmju biežumu minētajās populācijās, jo atkārtotas lēkmes kalpo kā motīvs stacionēšanai, bet pacienti ar vienu lēkmi bieži tiek izrakstīti ambulatori no uzņemšanas nodaļas. Nelielā pētījumā ar 52 pacientiem, kuri atteikušies no hospitalizācijas, uzrādīts, ka pētījuma pacientiem nākamo 72 stundu laikā 94.2% gadījumu lēkmes neatkārtojas (Mechem et al., 2001). Pretēji augstākminētā pētījuma datiem, nozīmīgs rezultāts ir promocijas darbā atklātais, ka pēc stacionēšanas lielai daļai pacientu lēkmes atkārtojas – epilepsijas gadījumā 24 stundu laikā pēc stacionēšanas lēkmes atkārtojās 16.6% gadījumu, bet turpmākajā stacionēšanas etapā – 12.8% pacientu. Alkohola atcelšanas lēkmju gadījumā šie rādītāji attiecīgi bija 28.6% un 3.2%. Dati ir salīdzināmi ar citā pētījumā aprakstīto, alkohola provocētu lēkmju grupā uzrādot 24.5% rekurences risku, lai gan apskatīts tikai 24 stundu periods pēc stacionēšanas (Tardy et al., 1995). Šāda bieža atkārtotu lēkmju sastopamība papildus pamato precīzāku rekurences riska faktoru noskaidrošanas nepieciešamību. Atklātais par rekurenci periodā pēc pirmajām 24 stundām kopš stacionēšanas alkohola atcelšanas lēkmju gadījumā ir biežāks par klasiski aprakstīto, ka 98.7% pacientu periods starp pirmo un pēdējo alkohola atcelšanas lēkmi ir mazāks par 24 stundām, no kuriem 85% gadījumu – mazāks par 6 stundām (Victor & Brausch, 1967). Skaidrojums šādai sakarībai varētu būt komplikāciju attīstīšanās stacionārā, piem., aspirācijas pneimonija pēc lēkmes vai vienlaicīga citu atkarību veicinošu vielu lietošana, tomēr šie faktori netika analizēti promocijas darba pētījumā. Pētījumos aprakstīs 17.2% lēkmju rekurences īslaicīgais risks uzņemšanas nodaļā pacientiem pēc pirmreizējas lēkmes (Tardy et al., 1995), pretēji 13.3% promocijas darbā. Pirmreizēju lēkmju grupā lēkmju atkārtotāšanās vēlāk par 24 stundām pēc stacionēšanas netika analizēta, jo šādi pacienti

atbilstoši šībrīža diagnostiskajiem kritērijiem tika iekļauti pirmreizēji diagnosticētas epilepsijas grupā. Jāpiebilst, ka no 18 pacientiem ar atkārtotām lēkmēm pirms stacionāra pirmreizēju lēkmju grupā tās atkārtojās pirmajās 24 stacionēšanas stundās 27.8% pacientu, kas papildus pamato šo pirmreizēju lēkmju pacientu stacionēšanu.

1.5.5.4. Delīrijs

Delīrijs laika posmā >24 stundas pēc stacionēšanas tika novērots nozīmīgai daļai pētījuma populācijas pacientu, t.i. epilepsijas grupā 18.2% pacientu, pirmreizēju lēkmju grupā 7.4%, bet alkohola atcelšanas lēkmju grupā – 47.2% pacientu. Delīrija biežo sastopamību alkohola atcelšanas lēkmju grupā varētu skaidrot ar to, ka tika analizēta gan hipoaktīvu, gan hiperaktīvu delīriju sastopamība, pēdējam attīstoties 19% pacientu, tāpēc, salīdzinot datus ar citiem pētījumiem, jāņem vērā metodoloģiskās atšķirības attiecībā par faktu, vai hipoaktīvi delīriji tiek ietverti pētījumā. Hipoaktīva delīrija gadījumi bieži netiek identificēti (Cerejeira & Mukaetova-Ladinska, 2011). Delīrija biežums kopumā katrā no apskatītajām grupām ir iemesls rekomendēt to atpazīt visiem pēc krampju lēkmēm stacionētiem vai izrakstītiem pacientiem, lai izvairītos no iespējamām ar delīriju saistītām komplikācijām.

1.5.5.5. Klīnisko faktoru nozīme delīrija attīstībā

No analizētajiem parametriem hiperaktīva delīrija attīstībai epilepsijas grupā, nozīmīgi riska faktori bija trombocitopēnija (OR=3.20; CI=1.02–10.1, p=0.047) un klīniski apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā (OR=13.5; 95% CI=2.17–83.95, p=0.005), šie parametri saglabāja ticamību arī, ja hiperaktīvs un hipoaktīvs delīrijs tika apskatīts kā vienota grupa, veidojot izredžu attiecības trombocitopēnijai OR=3.89 (95% CI=1.43–10.6, p=0.008) un apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=8.39 (95% CI=3.74–18.83, p<0.001). Lai gan iepriekš nav aprakstīta trombocitopēnijas asociācija ar delīriju epilepsijas pacientu grupā, trombocitopēnija kā blakne ir bieža pretepilepsijas medikamentu lietošanas gadījumā, kā arī to var pastiprināt kombinēta pretepilepsijas terapija (Tolou-Ghamari et al., 2013). Trombocitopēnija ir raksturīga blakne biežāk lietotajiem pretepilepsijas medikamentiem, piem., karbamazepīnam, nātrija valproātam, levetiracetāmam, šo medikamentu lietošana kombinācijās ir izplatīta terapeitiska taktika (Bachmann et al., 2011; Buoli et al., 2018; Tutor-Crespo et al., 2007).

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā trombocitopēnija bija bieža hematoloģiska atradne, to vēroja 30.7% pacientu, tomēr asociācija ar hipoaktīva vai hiperaktīva delīrija attīstību netika konstatēta, kas ir pretrunā citos pētījumos aprakstītajam (Berggren et al., 2009; Eyer et al., 2011; Kim et al., 2015).

Par apziņas traucējumiem pētījuma aspektā tika uzskatīti visi tie gadījumi, kad par izmainītas apziņas pakāpi tika veikta atzīme uzņemšanas nodaļas ārsta

apskates protokolā. Lai gan varētu uzskatīt, ka parametrs ir saistīts ar vērtētāja subjektivitāti, analīzei tika izmantoti tikai tie gadījumi, kad apziņa tika novērtēta un visi vērtējumi tika veikti no neirologa puses. Parametrs iekļauj visus apziņas traucējumus no viegla apjukuma līdz komai. Tā kā pēc epilepsijas lēkmes pacienta apziņai būtu jāatgriežas izejas stāvoklī, traucējumu esamību uzņemšanas nodaļā varētu skaidrot ar smagāk noritīšu atkārtotu lēkmju radītu smadzeņu disfunkciju (Schmidt, 2010), blakusslimībām, piemēram, aspirāciju vai neidentificētu nekonvulsīvu status epilepticus pēc nepietiekami sekmīgi ārstētas lēkmes, kā arī medikamentu blaknēm (Krauss & Theodore, 2010). Tomēr šādu apgalvojumu precizēšanai būtu nepieciešams speciāli plānots pētījuma dizains, bet delīrija etioloģijas precizēšana nebija starp šī pētījuma mērķiem. Ticamākais skaidrojums, ka mehānismi, kāpēc daļai pacientu pēc uzņemšanas nodaļā konstatētiem apziņas traucējumiem attīstījās delīrijs ir atšķirīgi, piemēram, neatliekamajā medicīnā pielietotu medikamentu radītiem apziņas traucējumiem nevajadzētu rezultēties delīrijā turpmāk; nekonvulsīvi status epilepticus varētu skaidrot hipoaktīvu delīriju gadījums, bet mazāk ticami, ka status epilepticus izraisītu hiperaktīvus delīrijus, cits skaidrojums varētu būt, ka, piemēram, hiperaktīvs delīrijs ir arī pēclēkmes psihozes izpausme retos gadījumos, kā tas ir iepriekš aprakstīts (Krauss & Theodore, 2010).

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā bija asociēti ar hiperaktīvu delīriju stacionēšanas periodā (OR=1.80; 95% CI=1.035–2.96, p=0.037), bet nebija asociēti ar hipoaktīvu delīriju. Tātad, apziņas traucējumi apskates laikā pēc toniski-kloniskas krampju lēkmes uzņemšanas nodaļā ir riska faktors hiperaktīvam delīrijam pacientiem pēc alkohola atcelšanas lēkmes (lēkmēm), un šādi traucējumi ir riska faktors gan hiperaktīva, gan hipoaktīva delīrija attīstībai epilepsijas pacientiem. No papildus analizētajiem faktoriem alkohola atcelšanas lēkmju grupā, nozīme delīrija attīstībai, ja hiperaktīvu un hipoaktīvu delīriju apskata kā vienotu grupu, bija atrofisku izmaiņu atradnei galvas smadzeņu CT izmeklējumā (OR=2.31; 95% CI=1.55–3.50, p<0.001), mazāk nozīmīgi delīrija risku palielināja jebkuras strukturālas izmaiņas galvas smadzeņu CT, (OR=1.98; 95% CI=1.33–2.95, p=0.001). Zināms, ka atrofiskas izmaiņas tiek aprakstītas līdz pat 34% alkohola atcelšanas lēkmju pacientu (Feussner et al., 1981). Promocijas darba rezultāti papildina esošās zināšanas par datortomogrāfijas atradnes nozīmi: ir zināms, ka strukturālas izmaiņas CT palielina risku delīrija attīstībai (Eyer et al., 2011), pretēji rezultāti iegūti citā pētījumā (Kim et al., 2015), bet minētajos pētījumos netika atsevišķi analizēta galvas smadzeņu atrofisku izmaiņu nozīme, kam, kā izriet no promocijas darba rezultātiem, ir izteiktāka nozīme delīrija attīstībā.

Pirmreizēju lēkmju grupā atklātais, ka reģistrētie klīniskie parametri nenoteica lielākus hipoaktīva vai hiperaktīva delīrija riskus, sniedz papildus zināšanas izpratnē ka arī no psihiatrisko komplikāciju riska epilepsija un pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme ir atšķirīgas klīniskās vienības.

1.5.5.6. Mirstība

Salīdzinoši lielai daļai pētījumā iekļauto pacientu tikai konstatēta atzīme par nāves faktu Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē, t.i. 29.9% pacientu bija miruši pēc mediāni 7 gadiem kopš stacionēšanas slimnīcā. Tādējādi, pētījuma mērķu sasniegšanai, bija iespējams sadalīt pacientus relatīvi lielās kopās, lai salīdzinātu dažādu parametru atšķirības starp grupām.

Epilepsijas grupā miruši bija 25.5% pacientu. Pētījumā epilepsijas pacientu populācijā ar līdzīgu apsekošanas ilgumu – mediāni pēc 6.9 gadiem miruši bija 20.2% pacientu ar apstiprinātu epilepsijas diagnozi (Cockerell et al., 1994). Salīdzinoši lielo mirušo skaitu pirmreizēju lēkmju grupā (20.7%) nevar izskaidrot tikai ar faktu, ka daļai pacientu turpmāk attīstīsies epilepsija ar attiecīgi palielinātiem mirstības rādītājiem, jo epilepsijas attīstības risks pēc pirmreizējas lēkmes ir 40–52% (Berg & Shinnar, 1991), iemesls šādai augstai mirstībai pēc pirmreizējas lēkmes būtu jāpēta, bet šī pētījuma retrospektīvais dizains nepieļauj šādas izpētes iespēju. Papildus jāpiemin, ka standarta pacientu aprūpes prakse pirmreizēju lēkmju gadījumā ir turpmāka izmeklēšana ambulatori un, ticami, ka daļai pirmreizēju lēkmju pacientu turpmāk tika konstatēta cita slimība ar palielinātu mirstības risku, kā, piemēram, galvas smadzeņu audzējs, bet tā netika konstatēta stacionārā etapā. Statistiski ticami augstāka mirstība alkohola atcelšanas lēkmju grupā, kurā miruši bija 36% pacientu, atbilst iepriekš aprakstītajam ka mirstības rādītāji ir augstāki šādas etioloģijas lēkmju gadījumā (45.8% 10 gadu ilgā apsekošanas periodā (Pieninkeroinen et al., 1992)), kā arī alkohola atkarīgu indivīdu populācijā kopumā.

1.5.5.7. Kardiālas nāves populācijā riska marķieri

Epilepsijas grupā tika konstatēta ticama asociācija ar nāvi vēlinā periodā pēc izrakstīšanās sekojošiem kardiālas nāves riska marķieriem: intraatriāliem vadišanas traucējumiem (OR=2.22; 95% CI=1.002–4.92, p=0.049), īsam QT intervālam (OR=4.830; 95% CI=1.668 – 14.328, p=0.004), kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmēm (OR=4.137; 95% CI=1.124 – 19.430, p=0.042), bet pārējās pētāmajās grupās nozīmīgas asociācijas netika atklātas. Lai minimizētu nozīmīgu kardioloģisku un citu slimību ar augstu mirstības potenciālu, tika veikta arī subpopulācijas analīze ar izslēgtām iepriekšminētajām blakusslimībām, apstiprinot attiecīgi sekojošas asociācijas ar nāvi vēlinā periodā pēc izrakstīšanās: īsam QT intervālam (OR=4.631; 95% CI=1.378 – 15.560), p=0.013), kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmēm (OR=8.047; 95% CI=1.219 – 53.128, p=0.03) un kreisā kambara hipertrofijai (OR=5.009; 95% CI=1.829–13.721, p=0.002).

Iepriekš ir aprakstīta īsa QT intervāla asociācija ar pēkšņu kardiālu nāvi vispārējā populācijā (Algra et al., 1993), kā arī tas, ka šāda EKG atradne ir biežāk sastopama epilepsijas pacientiem (Teh et al., 2007), lai gan šāda sakarība

netiek apstiprināta ar cita pētījuma datiem (Shah et al., 2005). Disertācijas pētījumā atklātā asociācija ar biežāku nāvi tieši epilepsijas populācijā iepriekš nav aprakstīta un ir novitāte.

Īsa QTc intervāla definēšanai tika izmantotas vērtības, kas <360 ms. Šādu vērtību izmanto kā vienu no kritērijiem īsa QTc sindroma diagnostikā, ja ir atbilstība arī klīniskajiem sindroma simptomiem. Vispārējā populācijā par saīsinātu QTc uzskata vērtības, kas ir ≤ 390 ms, tomēr izšķiršanās par 360 ms vērtības izmantošanai tiek pamatota ar pētījumu datiem, ka epilepsijas pacientiem novēro 15–20 ms īsākus QTc, salīdzinājumā ar kontroles populācijām, un, piemēram, pacientiem ar nezināmas etioloģijas (kriptogēnu) epilepsiju vidējie QTc rādītāji atbilst vērtībām, ar ko definē saīsinātu QTc vispārējā populācijā, t.i. <390 ms, tāpēc šādas robežvērtības izvēle rezultētos lielā daudzumā viltus pozitīvu gadījumu (Teh et al., 2007).

Diskutējot par mehānismu, ar kāda starpniecību īss QT varētu būt nozīmīgs asociācijai ar nāvi epilepsijas populācijā, jādomā, ka galvenā nozīme ir tieši kardiālai nāvei, jo lielākā daļa SUDEP nav kardiogēna, kā arī iepriekš aprakstīts, ka SUDEP nav asociēts ar QTc intervāla garumu (Surges et al., 2010).

Arī intraatriālu vadīšanas traucējumu asociācija ar nāvi epilepsijas gadījumā iepriekš nav aprakstīta, bet zināms, ka vispārējā populācijā P viļņa garums un PR intervāla garums ir asociēts ar palielinātu kardiovaskulāru mirstību (Becker, 2006; Magnani et al., 2011). Lai gan iepriekš aprakstīts, ka epilepsijas pacientiem biežāk sastopamas ātriju pārslodzes pazīmes EKG, promocijas pētījumā netika gūts pierādījums, ka šāda atradne ir saistīta ar palielinātu mirstību (de Sousa et al., 2017).

Kreisā kambara pārslodzes EKG aina bija trešais parametrs, kuram tika atklāta asociācija ar nāvi vēlīnā periodā epilepsijas populācijā (OR=4.137; CI=1.124–19.430, $p=0.042$) un subpopulācijā ar izslēgtām nozīmīgām blakus-slimībām (OR=8.047; CI=1.219–53.128, $p=0.03$). Kreisā kambara hipertrofijas pazīmēm bija pozitīva asociācija ar nāvi vēlīnā periodā tikai pēc nozīmīgu blakusslimību izslēgšanas (OR=5.009; CI=1.829–13.721, $p=0.002$).

Palielināta kreisā kambara voltāža ataino palielinātu kreisā kambara noslozdi pat pārejoša un/vai neidentificēta arteriālā apinspiediena paaugstinājuma gadījumā. Individīdiem ar hipertensiju raksturīgs palielināts arteriālais asinsspiediens, vaskulārā pretestība, kas abi veicina kambaru noslozdi un potenciāli rada venrikulāru hipertrofiju (Mizoguchi et al., 2020). Tāpēc ticami, abi parametri vismaz daļēji ataino dažādas pakāpes un ilguma arteriālās hipertensijas radītās EKG izmaiņas.

Pirmreizēju lēkmju pacientu grupā biežāk nekā pārējās grupās vērotā gara QT aina liek domāt, ka daļai pacientu ar samaņas zudumu iemesls varētu būt kardioloģisks, un konvulsīva sinkope traktēta par krampju lēkmi, ņemot vērā, ka tās klīniski var būt grūti atšķiramas vai pat neatšķirties. Tomēr netika gūts

pierādījums, ka pacientiem ar pirmreizēju lēkmi garš QTc ir asociēts ar palielinātu nāves risku vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra.

Agrīnas repolarizācijas EKG ainas atradnes biežums epilepsijas pacientiem nebija atšķirīgs dzīvu un mirušu pacientu grupās ($p=0.482$), tas tika atklāts tikai 1.4% pacientu, parametrs tika reģistrēts ievērojami retāk nekā citos pētījumos, kur šāda atradne ziņota 9.7–34% pacientu (de Sousa et al., 2017; Hayashi et al., 2019; Lamberts et al., 2015). Patoloģiska agrīna repolarizācija nesena pētījuma rezultātos ir uzrādīta kā biežāk sastopama epilepsijas pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu. To neietekmē pretepilepsijas līdzekļi vai lēkmju kontroles sasniegšana (Hayashi et al., 2019).

Nespecifiskas ST-T izmaiņas bija visbiežākā EKG atradne, kura tika konstatēta 23.6% pētījuma populācijas un 25.1% epilepsijas populācijas pacientu. Epilepsijas grupā patoloģija bija biežāka mirušajiem pacientiem univariātu analizē ($p=0.011$), bet atšķirība vairs nebija nozīmīga, izslēdzot nozīmīgas blakus slimības, kas nav pārsteidzoši, ņemot vērā Nespecifisku ST-T izmaiņu saistību ar tādām biežām komorbiditātēm kā hipertensija, diabēts un kardiovaskulāras slimības (Bao et al., 2017).

Nevienam no pētījuma pacientiem nebija atrasta Brugada EKG aina, tomēr jāņem vērā, ka atradne ir reta Eiropas pacientu populācijās – 0–0.6% (Mizusawa & Wilde, 2012).

Pirmreizēju lēkmju grupā netika atklāta elektrokardiogrāfisko parametru asociācija ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra. Arī alkohola atcelšanas lēkmju pacientu grupā netika atklāta asociācija kardiālās nāves riska marķieriem ar mirstību vēlīnā periodā, ko varētu skaidrot ar nekardiogēniem, visticamāk, ar alkohola lietošanu saistītiem nāves iemesliem šajā pacientu grupā, ņemot vērā, ka nāves fakta konstatēšanas brīdī bija mirusi vērā ņemama pētījumā iekļauto pacientu daļa – 36%.

1.5.5.8. Klīniskie faktori un mirstība

No visiem analizētajiem klīniskajiem faktoriem ar nāvi vēlīnā perioda pēc izrakstīšanās gan epilepsija grupā, gan alkohola atcelšanas lēkmju grupā bija asociēta galvas smadzeņu atrofisku izmaiņu atradne CT izmeklējumā, nosakot izredžu attiecību minētajām pacientu grupām $OR=1.67$ (95% $CI=1.04-2.68$, $p=0.034$) un $OR=2.1$ (95% $CI=1.39-3.19$, $p<0.001$). Delīrija asociācija ar nāvi vēlīnā periodā tika konstatēta epilepsijas pacientu grupā ($OR=1.88$; 95% $CI=1.052-3.34$, $p=0.033$), t.sk. hiperaktīva delīrija gadījumā ($OR=2.51$; 1.006–6.25, $p=0.048$), bet alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem atšķirība bija nozīmīga tikai univariātu analizē ($p<0.005$). Delīrija gadījumā asociācija ar mirstību ir likumsakarīga, ņemot vērā augsto mirstību delīrija gadījumā par sevi. Nozīmīgi, ka delīrijs stacionēšanas periodā ir sliktas ilgtermiņa prognozes rādītājs, jo apsekošanas brīdī bija miruši 44% epilepsijas pacientu un 47%

alkohola atcelšanas lēmju pacientu no tiem, kuri stacionārā bija piedzīvojuši delīrija epizodi.

Galvas smadzeņu atrofiskas izmaiņas attēldiagnostikā ir biežas alkoholu pārmērīgi lietojošiem indivīdiem, tādas apraksta līdz 34% pacientu, kuri stacionēti pēc alkohola atcelšanas lēmēm (Feussner et al., 1981), galvas smadzeņu atrofija ir izteiktāka pacientiem ar ilgstošāku pārmērīgu alkohola lietošanu (Lusins et al., 1980), attiecīgi arī lielāku risku sliktai prognozei dēļ alkohola lietošanas. Epilepsijas gadījumā galvas smadzeņu atrofiju varētu skaidrot ar blakusslimību, kas daļā gadījumu var būt par iemeslu epilepsijai (Hui et al., 2001), vecumu vai tajā skaitā pārmērīgu alkohola lietošanu, par kuru nebija datu stacionēšanas brīdī. Kā zināms, arī alkohola atkarības problēma epilepsijas pacientiem ir biežāka nekā vispārējā populācijā (Selassie et al., 2014). Blakusslimības attiecīgi palielina mirstību epilepsijas gadījumā (Gijsen et al., 2001).

1.5.5.9. Atkārtotu lēmju prognostiskā nozīme

Viens no svarīgiem jautājumiem, kurš tika apskatīts promocijas pētījumā, ir pirms stacionārā etapa atkārtotu lēmju īstermiņa nozīme. Iepriekš veiktajos pētījumos uzmanība pārsvarā ir veltīta ilgtermiņa prognozes aspektam, uzrādot datus, ka diennakts laikā atkārtotām lēmēm ir tāda pati prognoze lēmju atkārtojumam ilgtermiņā kā vienai lēmmei 24 stundu periodā (ILAE, 1993; Kho et al., 2006). Krampju lēkmes par sevi ir galvenais risks nelabvēlīgai prognozei un dati par atkārtotu lēmju īstermiņa prognostisko vērtību līdz šim nav bijuši detalizēti precizēti. Nesenākos pētījumos ir apskatīts jautājums par atkārtotu stacionēšanu pēc izrakstīšanās no slimnīcas pacientiem ar krampju lēmju anamnēzi, bet šajos pētījumos nav apskatīta atkārtotu lēmju prognostiskā nozīme. No pētījumu rezultātiem zināms, ka 7 dienu laikā tiek atkārtoti uzņemti 2.3% pediātrisku pacientu (Hong et al., 2019), bet 30 dienu laikā atkārtoti tiek stacionēti 2.8% – 10.8% pieaugušo vecuma pacientu pēc krampju lēmēm (Blank et al., 2018; Le et al., 2017). Tomēr atkārtotas stacionēšanas fakts principā neatbild uz jautājumu, vai pacientiem notiek vai nenotiek atkārtotas lēkmes pēc izrakstīšanās, jo daļa pacientu ar atkārtotām lēmēm netiek stacionēti vēlreiz.

Kopumā pētījuma populācijā 28.6% pacientu tika novērotas atkārtotas lēkmes pēc stacionēšanas. Epilepsijas grupā nebija statistiski ticami biežāks kāds brīdis, kad lēkmes atkārtosies – pirmajā diennaktī pēc stacionēšanās vai turpmāk stacionēšanas periodā ($p=0.088$). Jāuzsver, atkārtotu lēmju risks ir augsts – stacionēšanas periodā lēkmes atkārtojās lielai daļai, t.i. 24.5% epilepsijas grupas pacientu.

Raksturojot tieši pirms stacionēšanas novēroto atkārtotu lēmju prognostisko nozīmi rekurences riskam, no promocijas pētījuma iegūtajiem datiem izriet sekojošais: epilepsijas pacientiem atkārtota lēkme 24 stundu periodā pirms stacionēšanas nepalielina risku atkārtotai lēmmei nedz pirmajās 24 stundās kopš

stacionēšanas, nedz laika periodā, kas ilgāks par 24 stundām pēc stacionēšanas, bet sērijveida lēkmes palielina risku atkārtotām lēkmēm gan pirmajās 24 stundās OR=3.62 (95% CI=1.39–9.45), gan turpmākajā stacionēšanas periodā, OR=2.78 (95% CI=1.52–5.10), tātad, risku palielina biežas viena otrai sekojošas lēkmes. Precizējot, atkārtotas divas lēkmes pirms stacionāra nav faktors, kas nosaka palielinātu rekurentu lēkmju risku stacionāra periodā.

Status epilepticus un sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas ievērojami palielina atkārtotu lēkmju risku pirmajās 24 stundās kopš epilepsijas pacientu stacionēšanas, nosakot izredžu attiecības minētajiem klīniskajiem stāvokļiem attiecīgi OR=12.57 (95% CI=4.55–34.72, $p<0.001$) un OR=3.62 (95% CI=1.39–9.45, $p=0.009$), bet ticamākais skaidrojums šadai atradei ir šo klīnisko stāvokļu nepietiekami sekmīga terapija, kas nav reta klīniskajā praksē. *Status epilepticus* un sērijveida lēkmju pacientu stacionēšana notiek atbilstoši esošajām rekomendācijām, tāpēc promocijas darba pētījuma dati vairāk norāda tikai uz riska pakāpi lēkmēm atkārtoties, bet nemaina jau zināmos faktus par *status epilepticus* un sērijveida lēkmju bīstamību.

Risks atkārtotām lēkmēm alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem ir ievērojami augstāks tieši pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas, lēkmes novēroja 28.6% pacientu.

Alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem atkārtotas lēkmes pirms stacionāra un status epilepticus palielināja risku atkārtotām lēkmēm >24 stundu periodā pēc stacionēšanas, veidojot izredžu attiecības attiecīgi OR=4.35 (95% CI=1.19–15.8, $p=0.025$) un OR=5.356 (95% CI=1.66–17.24, $p=0.005$). Ticami palielinātais atkārtotu lēkmju risks >24 stundu stacionēšanas periodā pacientiem pēc divām alkohola atcelšanas lēkmēm ambulatori ir pretrunā pastāvošajām rekomendācijām, ka alkohola atcelšanas lēkmju pacientus ir droši izrakstīt, ja lēkmes nav atkārtājušās 3 stundu laikā pēc benzodiazepīnu terapijas (D'Onofrio et al., 1999; Rathlev et al., 2006). Šādu rekomendāciju varētu papildināt ar ieteikumu šo principu pielietot tikai, ja pacientam nav bijušas atkārtotas alkohola atcelšanas lēkmes pirms stacionāra.

Rezumējot, atkārtotas atsevišķas (divas) lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionēšanas neļauj paredzēt, vai notiks atkārtota lēkme pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas nevienā no apskatītajām grupām (epilepsija, pirmreizējas lēkmes, alkohola atcelšanas lēkmes), tās nepalielina risku atkārtotām lēkmēm epilepsijas pacientiem, bet ievērojami palielina risku atkārtotām lēkmēm >24h periodā pēc stacionēšanas pacientiem pēc alkohola atcelšanas lēkmēm (OR=4.35; 95% CI=1.19–15.8, $p=0.025$).

Par to, vai pirmreizēju lēkmju pacientiem lēkmes atkārtosies periodā ilgāk par 24 stundām kopš stacionēšanas, nav iespējams droši izteikties, jo šādi pacienti atbilstoši šī brīža definīcijai, tiks klasificēti kā epilepsijas pacienti.

Par atkārtotu lēkmju *nozīmi mirstības aspektā* tika atklāts sekojošais: pacientiem ar epilepsiju atkārtotas lēkmes pirms stacionāra vai atkārtotas lēkmes

stacionārā etapā nebija asociētas ar palielinātu mirstību vēlinā periodā pēc izrakstīšanas; alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem atkārtotas lēkmes pirms stacionāra norāda uz divas reizes lielāku mirstības risku ilgtermiņā (OR=2.01; 95% CI=1.34–3.01, p=0.001). Šādu sakarību alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem varētu skaidrot ar smagāk norītošu alkohola atcelšanas sindromu un smagāku alkohola atkarību, tomēr jautājuma precīza atbildēšanai būtu jāveic tāda dizaina pētījums, kurš pamatotu minēto apgalvojumu.

Apskatot atkārtotu lēkmju pirms stacionāra nozīmi delīrija attīstībā, tika noskaidrots sekojošais: epilepsijas pacientiem atkārtotas atsevišķas lēkmes diennakts laikā pirms stacionēšanas nepalielina ne delīrija, ne izolēti hiperaktīva delīrija risku stacionāra periodā. Sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas epilepsijas pacientiem dubulto delīrija risku >24 h stacionāra etapā (OR=2.17; 95% CI=1.17–4.0, p=0.013), bet pacientiem ar *status epilepticus* šāds risks ir gandrīz četrkārtīgs (OR=3.89; 95% CI=1.43–10.6, p=0.008), t.i. risku delīrijam nosaka vairākas viena otrai sekojošas lēkmes, bet ne atsevišķas atkārtotas lēkmes diennakts laikā. Šie paši parametri (sērijveida lēkmes un *status epilepticus* nepalielina izolēti hiperaktīva delīrija risku epilepsijas pacientiem), tātad, epilepsijas pacientiem galvenokārt ir risks delīrijam ar mazāk klīniski pamanāmu (hipoaktīva delīrija) simptomātiku.

Alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem, kuriem bijušas atsevišķas atkārtotas bezsamaņas-krampju lēkmes diennakts laikā pirms stacionāra, ticami biežāk tiks novērotas delīrija epizodes stacionārā, veidojot attiecīgi izredžu attiecības delīrijam kopumā OR=1.67 (95% CI=1.12–2.51, p=0.012) un hiperaktīvam delīrijam OR=2.22 (95% CI=1.33–3.69, p=0.002). Alkohola atcelšanas lēkmju grupā *status epilepticus* pirms stacionāra etapā ticami palielināja delīrija risku (OR=3.66; 95% CI=1.76–7.57, p<0.001), bet ne izolēti hiperaktīva delīrija risku. Minētās sakarības jāņem vērā, klīniski vērtējot, vai pacientam netiek novērots hipoaktīvs delīrijs stacionāra periodā tā apgrūtinošas identificēšanas dēļ, jo apjukumu bez hiperaktīvas simptomātikas >24 stundas pēc stacionēšanas vēroja relatīvi lielai daļai, jeb 8.1% (40/494) epilepsijas pacientu, bet alkohola atcelšanas lēkmju grupā šādi pacienti bija 9.1% (48/525). Uzsverams, ka dažādas pakāpes apziņas traucējumi, kas vieglos gadījumos var izpausties ar apjukumu var būt nekonvulsīva *status epilepticus* pazīme (Woodford et al., 2015).

Apzinātā sakarība alkohola atcelšanas lēkmju grupā, ka izolētas atkārtotas lēkmes diennakts laikā palielina hiperaktīva delīrija un delīrija kopumā risku pretēji novērotajam epilepsijas grupā, būtu skaidrojama ar zināmo sakarību, ka vairums alkohola atcelšanas lēkmju to atkārtotāšanās gadījumā notiek laika ziņā īsākā periodā, t.i. parasti starp pirmo un pēdējo lēkmi ir līdz 6 stundām ilgs laika posms (Victor & Brausch, 1967), un attiecīgi šāds diskretu lēkmju izteiktāks biežums risku apjukumam un delīrijam palielina.

Tātad, atkārtotas atsevišķas lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionēšanas alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem liecina par palielinātu risku atkārtotām

lēmēm >24 stundu periodā pēc stacionēšanas (OR=4.35; 95% CI=1.19–15.8), par risku delīrijam (OR=1.67; 95% CI=1.12–2.51), risku hiperaktīvam delīrijam (OR=2.22; 95% CI=1.33–3.69) un risku nāvei vēlinā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra, (OR=2.01; 95% CI=1.34–3.01). Uzrādītās asociācijas ir būtisks arguments pacientu motivēšanai ievērot ārstnieciskas un dzīvesveida rekomendācijas.

Turpretī epilepsijas pacientiem atsevišķas atkārtotas lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionēšanas nepalielina nedz lēkmju atkārtšanās risku stacionāra etapā, nedz delīrija risku stacionāra etapā, nedz arī liecina par palielinātu mirstības risku ilgtermiņā. Atkārtotas lēkmes stacionāra etapā ir biežas. Sērijveida lēkmes un *status epilepticus* epilepsijas pacientiem palielina risku atkārtotām lēkmēm stacionāra etapā (risku *status epilepticus* – tikai pirmajās 24 stundās), risku delīrijam > 24 h pēc stacionēšanās, bet šie klīniskie stāvokļi neliecina par palielinātu mirstības risku vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra.

1.5.5.10. Klīnisko faktoru nozīme atkārtotu lēkmju attīstībā

No bioķīmiskajiem parametriem epilepsijas grupā zemāks glikēmijas līmenis samazināja atkārtotu lēkmju risku >24 stundu periodā kopš stacionēšanas, bet pirmajās 24 stundās augstāks kālija līmenis asinīs samazināja atkārtotu lēkmju risku. Šāda atradne nav netipiska, zinot, ka bioķīmiskās pārmaiņas var palielināt lēkmju risku epilepsijas pacientiem. Zemāka kālija līmeņa saistība ar atkārtotām krampju lēkmēm netika apstiprināta alkohola atcelšanas lēkmju grupā, tāpat kā šāda sakarība ir noliegta iepriekš veiktos pētījumos (Berggren et al., 2009; Eyer et al., 2011).

1.5.5.11. Medikamentozās terapijas nozīme un komorbiditātes

Par nozīmīgāko atradni alkohola atcelšanas sindroma terapijas aspektā atzīmējams, ka pastāvīgu profilaktisku benzodiazepīnu terapiju, kā tas tiek rekomendēts, saņēma tikai 16% pacientu. Šiem pacientiem nozīmētā profilaktiskā terapija bija neefektīva un nemainīja ne hipoaktīvu, ne hiperaktīvu delīriju incidenci. Saņemtā terapija jau noritoša delīrija gadījumā bija efektīva, bet mūsdienīgas rekomendācijas paredz delīrija profilaksi un tā nepieļausanu. Promocijas pētījuma rezultāti uzrāda, ka 10 mg diennaktī diazepamā deva ir neefektīva delīrija profilaksei alkohola atcelšanas sindroma gadījumā.

Izvērtējot pretepilepsijas terapiju, netika atklāta saistība ar mirstību vēlinā periodā vai ietekmi uz kardiālas nāves riska marķieriem nevienam no lietotajiem pretepilepsijas medikamentiem un to biežākajām kombinācijām. Nātrija valproāta lietotāju grupā bija biežākas atrioventrikulāras blokādes. Literatūrā ir aprakstīts gadījums ar valproāta devas atkarīgu atrioventrikulāru blokādi, kura izzuda pēc medikamenta devas redukcijas (Davutoglu et al., 2017). Ticamāks

skaidrojums promocijas darbā atklātajam būtu fakts, ka nātrija valproāts tiek izmantots kā izvēles medikaments pacientiem ar zināmu atrioventrikulāru blokādi, jo klīniskajā praksē šādai pacientu grupai cenšas neizmantot nātrija kanālu blokatorus, sevišķi karbamazepīnu; to rekomendē nelietot pacientiem ar atrioventrikulāru blokādi (Kasarskis et al., 1992).

No visiem pielietotajiem medikamentiem vienīgi lamotrigīns ietekmēja delīrija attīstību epilepsijas grupā, ja hiperaktīvu un hipoaktīvu delīriju apskatīja kā vienotu grupu, samazinot delīrija risku, $OR=0.207$ (95% $CI=0.063-0.684$). Lamotrigīns ir zināms garastāvokļa stabilizators psihiatrijas praksē, bet tā ietekme uz pēclēkmes psihozi ir aprakstīta vienā ziņojumā par 3 pacientiem (Tsuji et al., 2011), tāpēc promocijas pētījums sniedz datus arī par lamotrigīna pozitīvo ietekmi uz delīrija riska mazināšanu epilepsijas pacientiem.

Kā viens no promocijas darba uzdevumiem tika izvirzīta blakusslimību aprakstīšana epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populācijās Latvijā. Pētījuma plašums ļāva aprakstīt arī retāk sastopamas blakusslimības, kas uzskatāms par pētījuma stipro pusi. Tika aprakstītas visas komorbiditātes, par kurām bija pieejami dati pacientu medicīniskajās kartēs. Par kritizējamu apstākli būtu atzīmējams fakts, ka datu ievākšana par blakusslimībām mērķtiecīgas aptaujas veidā ļautu iegūt precīzākus datus, bet esošā pētījuma dizaina ietvaros, kad tika izmantoti arhīva dati, mērķtiecīga aptauja nebija iespējama. Kopumā diagnostiskais līmenis atspoguļo universitātes slimnīcā esošo. Lai būtu iespējams adekvāti izteikties par reģistrēto slimību biežāku vai retāku sastopamību katrā no grupām, būtu jāveic salīdzinājums ar pēc vecuma un dzimuma atbilstošiem populācijas indivīdiem, bet šāds mērķis netika paredzēts, plānojot pētījumu.

1.5.6. Secinājumi – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem

1. Epilepsijas pacientiem sastopamais pēkšņas kardiālas nāves riska marķieris vispārējā populācijā – īss QTc intervāls un elektrokardiogrāfiskās pazīmes – intraatriāli vadišanas traucējumi un kreisā kambara pārslodzes pazīmes ir asociēti ar nāvi vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra, bet pirmreizēju lēkmju pacientiem šādas asociācijas netika konstatētas. Šo EKG pazīmju riska identifikācija ir novitāte epilepsijas pacientu populācijā.
2. Atrofijas pazīmes galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējumā ir asociētas ar nāvi vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra epilepsijas pacientu ($OR=1.67$) un alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populācijā ($OR=2.10$), kā arī ar delīrija epizodi stacionēšanās periodā alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem ($OR=2.31$).
3. Apziņas traucējumi, kas saglabājas pēc lēkmes uzņemšanas nodaļā epilepsijas pacientiem palielina risku delīrijam >24 stundu periodā pēc stacionēšanas

(OR=8.39), bet alkohola atcelšanas lēmju pacientiem tie palielina risku hiperaktīvam delīrijam (OR=1.80).

4. Epilepsijas pacientiem atkārtotas diskrētas lēkmes diennaktī pirms stacionēšanas nepalielina risku atkārtotām lēmēm stacionēšanas periodā, bet sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas ievērojami palielina atkārtotu lēmju risku gan pirmajās 24 stacionēšanas stundās (OR=3.62), gan turpmākajās (OR=2.78). Atkārtotas lēkmes stacionēšanas periodā vērojamas bieži – ceturtdaļai (24.5%) visu stacionēto epilepsijas pacientu.

Tātad, epilepsijas pacientiem atkārtotu lēmju īstermiņa risks stacionēšanas periodā ir atkarīgs no atkārtoto lēmju biežuma vienai pēc otras, kas ir papildinājums klasiskajam konceptam, ka atkārtotas lēkmes diennakts laikā tiek uzskatītas kā viena lēkme dēļ to prognostiskās nozīmes rekurenci ilgtermiņā.

- 4.1. Epilepsijas pacientiem atkārtotas lēkmes diennaktī pirms stacionāra (atkārtotas diskrētas lēkmes, sērijveida lēkmes vai status epilepticus) nenorāda uz palielinātas mirstības risku vēlinā periodā pēc izrakstīšanās.
- 4.2. Epilepsijas pacientiem atkārtotas diskrētas lēkmes diennakts laikā pirms stacionēšanas nepalielina ne delīrija, ne izolēti hiperaktīva delīrija risku stacionāra periodā. Sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas epilepsijas pacientiem >24 h stacionāra etapā dubulto delīrija risku (OR=2.17), bet status epilepticus pirms stacionāra nosaka gandrīz četrkārtīgu risku delīrijam stacionārā (OR=3.89).
5. Alkohola atcelšanas lēmju pacientiem atkārtotas diskrētas lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionēšanas liecina par palielinātu risku atkārtotām lēmēm >24 stundu periodā pēc stacionēšanas (OR=4.35), risku delīrijam (OR=1.67), risku hiperaktīvam delīrijam (OR=2.22) un risku nāvei vēlinā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra (OR=2.01).
6. Epilepsijas pacientiem uzņemšanas nodaļā konstatēta trombocitopēnija liecina par palielinātu delīrija risku stacionāra periodā (OR=2.59), šāda asociācija iepriekš nav aprakstīta epilepsijas pacientu grupā.
7. Delīrija profilaksē izmantotais medikaments 10 mg diazepamā fiksētā diennakts devā ir neefektīvs pacientiem pēc alkohola atcelšanas lēmēm.
8. Pētījuma rezultātā tika noskaidrotas epilepsijas pacientiem un pacientiem, kuri nonāk stacionārā ar alkohola atcelšanas lēmēm sastopamās blakusslimības daudzprofilu slimnīcā. Šis ir vienīgais (plašākais) publikā literatūrā pieejamais pētījums par epilepsijas blakusslimībām Baltijas valstīs.

1.6. Pētījuma praktiskais pielietojums un rekomendācijas

No pētījuma praktiskā guvuma varu minēt sekojošo:

1. Tika apzināts, ka lielākā daļa (79%) neirologu savā konsultatīvajā praksē neinformē pacientus par epilepsijas populācijā iespējamo pēkšņu negaidītu nāvi, to vismaz daļēji pamatojot ar bailēm par iespēju radīt trauksmi.

Aprakstītais uzrādīja atšķirības starp praksi Rietumvalstīs un Latvijā, kā arī tika noskaidrots, ka ārstu bailes par iespējamajām psiholoģiskajām sekām neatbilst pacientu vēlmēm tomēr saņemt informāciju par slimības negatīvajiem aspektiem. Ārstu praktiskās darbības organizēšana atbilstoši pacientu vēlmēm ļautu uzlabot epilepsijas terapijas līdzestību, attiecīgi – lēkmju kontroli, kas ir galvenais pieejamais mehānisms SUDEP riska mazināšanai.

2. Tika apzināts, ka tādiem epilepsijas pacientiem, kuriem līdzās neprovocētām lēkmēm ir arī alkohola atcelšanas lēkmes, ir izteikti biežas depresijas pazīmes – 65.9% indivīdu, kas ir divreiz biežāk par aprakstīto depresijas prevalenci vispārējā epilepsijas pacientu populācijā. Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pastāvēšana epilepsijas pacientiem varētu tikt izmantota kā diagnostisks parametrs depresijas riskam, un indicētu depresijas skrīningu.
3. Tika precīzi noskaidrots lēkmju rekurences biežums dažādos etapos pēc stacionēšanās epilepsijas, alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem un pirmreizēju lēkmju pacientiem, kā arī klīniskās un paraklīniskās pazīmes, kas ar šādu risku ir saistītas. Rekurences riska pazīmju apzināšana ļauj pievērst uzmanību pacientu grupām ar palielinātu lēkmju risku, un veikt profilaktisku terapiju ar mērķi samazināt lēkmju izraisītos draudus veselībai un dzīvībai.
4. Tika aprakstītas elektrokardiogrāfiskās pazīmes, kuras ir asociētas ar nāvi vēlīnā periodā pēc stacionēšanās epilepsijas populācijā (īss QTc intervāls un elektrokardiogrāfiskās pazīmes – intraatriāli vadišanas traucējumi un kreisā kambara pārslodzes pazīmes). Atradne ir novitāte un ļauj pievērst uzmanību pacientu ar šādiem marķieriem aprūpei, lai nodrošinātu rekomendējamās intervences kardiālu risku mazināšanai.
5. Tika noskaidrots, ka alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem 47.2% stacionēšanas gadījumu tiks novērots delīrijs, kas pamato piesardzību šādu pacientu aprūpes vai potenciālas izrakstīšanas no stacionāra gadījumā, lai izvairītos no turpmākiem veselības apdraudējuma riskiem. Tika noskaidrots, ka delīrija esamība epilepsijas pacientiem ir sliktas ilgtermiņa prognozes pazīme, delīrija epizodes novērošana epilepsijas pacientam palielina ilgtermiņa mirstības risku. Kā arī pētāmajās grupās tika noskaidrotas delīrija stacionārā riska pazīmes, kas ļauj šādus pacientus uzraudzīt agrīnas delīrija terapijas nodrošināšanai, ar mērķi novērst ar delīriju saistītos riskus.

1.7. Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu

1. Citējamās publikācijas:

- Suna, N., Suna, I., Gutmane, E., Kande, L., Karelis, G., Viksna, L., & Folkmanis, V. (2021). Electrocardiographic Abnormalities and Mortality in Epilepsy Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), [504]. <https://doi.org/10.3390/medicina57050504>
- Suna, N., Gutmane, E., Liepiņa, L., Tomilova, A., & Folkmanis, V. (2018). Alcohol Use Disorder and Depression in Patients with Alcohol-Related Seizures. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences*, 72(3), 177–183. <https://doi.org/10.2478/prolas-2018-0029>
- Suna, N., Gutmane, E., Lazdane, M., Karelis, G., & Folkmanis, V. (2017). Preferences of patients for discussing sudden unexpected death in epilepsy. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences*, 71(4), 280–285. <https://doi.org/10.1515/prolas-2017-0047>
- Suna, N., Lazdane, M., Karelis, G., & Vitols, E. (2015). Awareness of Sudden Unexpected Death in Epilepsy among Neurologists in Latvia. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences*, 69(5), 265–268. <https://doi.org/10.1515/prolas-2015-0040>
- Gutmane, E., Suna, N., Tomilova, A., Liepina, L., Folkmanis, V., & Karelis, G. (2019). Alcohol-related seizures may be associated with more severe depression, alcohol dependence syndrome, and more pronounced alcohol-related problems. *Epilepsy and Behavior*, 91, 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.023>

2. Konferenču tēzes:

- E. Gūtmane, N. Sūna, A. Tomilova, L. Liepiņa. Alcohol-related seizures as a predictor of severe depression and alcohol dependence syndrome. 11th Epilepsy Colloquium (Frankfurte, Vācija, 12.–14.03., 2018).
- E. Gūtmane, I. Žīgure, L. Kande, N. Sūna. Alcohol dependence syndrome and psychiatric comorbidities in patients with acute symptomatic seizures. RSU 2018.gada Zinātniskās konferences tēzes. 70. lpp. (ISBN 978-9934-563-29-4).
- N. Sūna, E. Gūtmane. Evaluation of employment status and education level in randomly selected epilepsy patients. International Medical Section: 75th Conference of the University of Latvia : Book of Abstracts, p. 169. (ISBN 978-9934-18-217-4).
- N. Sūna, E. Gūtmane, I. Žīgure. Disease-related concerns of patients with epilepsy in Latvia. International Medical Section: 75th Conference

of the University of Latvia: Book of Abstracts, p. 131. (ISBN 978-9934-18-217-4).

3. Ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs:

- Kongress Balcone 2018: Baltic congress of neurology, Kauņa, Lietuva, 06.09.2018. Ziņojums: N. Sūna, “Alcohol-related seizures”.
- Konference “Epilepsija – 2019”, Viļņa, Lietuva, 10.05.2019. Ziņojums: N. Sūna, “Alcohol-related seizures”.
- Tiešsaistes kursi “14th Baltic Sea Summer School on Epilepsy (BSSSE 14) – Online”, 14.10.2021 Ziņojums: N. Sūna, “Seizures and Alcohol”.

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

- Algra, A., Tijssen, J. G. P., Roelandt, et al. (1993). QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *British Heart Journal*, 70(1), 43–48.
- Annegers, J. F., Hauser, W. A., & Elveback, L. R. (1979). Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 20(6), 729–737.
- Babor, T, Campbell, R., Room, R., et al. (1994). *Lexicon of Alcohol and Drug Terms [tiešsaiste]*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. pieejams:http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39461/9241544686_eng.pdf, piekļuve 20.07.2021.
- Babor, TF, Higgins-Biddle, J., & Daunders, JB, et al. (2001). *AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care (Second edition)*. World Health Organization, 2001 [tiešsaiste]. Pieejams: http://www.who.int/substance_abuse/publications/audit/en/), piekļuve 10.05.2017.
- Bachmann, T., Bertheussen, K. H., Svalheim, S., et al. (2011). Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, 191, 23–27.
- Baker, G. A., Jacoby, A., Buck, D., et al. (1997). Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*, 38(3), 353–362.
- Bao, H., Cai, H., Zhao, Y., et al. (2017). Nonspecific ST-T changes associated with unsatisfactory blood pressure control among adults with hypertension in China: Evidence from the CSPTT study. *Medicine (United States)*, 96(13).
- Bardai, A., Lamberts, R. J., Blom, M. T., et al. (2012). Epilepsy is a risk factor for sudden cardiac arrest in the general population. *PLoS ONE*, 7(8).
- Bautista, R. E. D., & Wludyka, P. (2007). Factors associated with employment in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 10(1), 89–95.
- Becker, D. E. (2006). Fundamentals of electrocardiography interpretation. *Anesthesia Progress*, 53(2).
- Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., et al. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 51(4), 671–675.
- Benbadis, S. R., Agrawal, V., & Tatum, W. O. (2001). How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology*, 57(5), 915–917.
- Beran, R. G., Weber, S., Sungaran, R., et al. (2004). Review of the legal obligations of the doctor to discuss Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP) – A cohort controlled comparative cross-matched study in an outpatient epilepsy clinic. *Seizure*, 13(7), 523–528.
- Berg, A. T., & Shinnar, S. (1991). The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*, 41(7), 965–972.
- Berggren, U., Fahlke, C., Berglund, K. J., et al. (2009). Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 44(4), 382–386.
- Blank, L. J., Crispo, J. A. G., Thibault, et al. (2018). Readmission after seizure discharge in a nationally representative sample. *Neurology*.
- Bräthen, G., Brodtkorb, E., Helde, G., et al. (1999). The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients. *European Journal of Neurology*, 6(6), 697–703.

- Buoli, M., Serati, M., Botturi, et al. (2018). The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. *Drugs in R&D*, 18(1), 1–5.
- Callaghan, N., Crowley, M., & Goggin, T. (1992). Epilepsy and employment, marital, education and social status. *Irish Medical Journal*, 85(1), 17–19.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2013). Comorbidity in adults with epilepsy – United States, 2010. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 62(43), 849–853.
- Cerejeira, J., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2011). A clinical update on delirium: from early recognition to effective management. *Nursing Research and Practice*, 2011, 875196.
- Ceylan-Isik, A. F., McBride, S. M., & Ren, J. (2010). Sex difference in alcoholism: who is at a greater risk for development of alcoholic complication? *Life Sciences*, 87(5–6), 133–138.
- Chen-Block, S., Abou-Khalil, B. W., Arain, A., et al. (2016). Video-EEG results and clinical characteristics in patients with psychogenic nonepileptic spells: The effect of a coexistent epilepsy. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 62, 62–65.
- Cockerell, O. C., Hart, Y. M., Sander, et al. (1994). Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *The Lancet*, 344(8927), 918–921.
- D'Onofrio, G., Rathlev, N. K., Ulrich, et al. (1999). Lorazepam for the Prevention of Recurrent Seizures Related to Alcohol. *New England Journal of Medicine*, 340(12), 915–919.
- Dahlberg, S. T. (1990). Gender difference in the risk factors for sudden cardiac death. *Cardiology (Switzerland)*, 77, 31–40.
- Dasheiff, R. M., & Dickinson, L. J. (1986). Sudden Unexpected Death of Epileptic Patient due to Cardiac Arrhythmia After Seizure. *Archives of Neurology*, 43(2), 194–196.
- Davutoglu, V., Neyal, M., & Altunbas, G. (2017). Valproic Acid as a Cause of Transient Atrio-Ventricular Conduction Block Episodes. *Journal of Atrial Fibrillation*, 9(5), 1520.
- de Sousa, J. M. B., Fialho, G. L., Wolf, P., et al. (2017). Determining factors of electrocardiographic abnormalities in patients with epilepsy: A case-control study. *Epilepsy Research*, 129, 106–116.
- Dogan, E. A., Dogan, U., Yildiz, G. U., et al. (2010). Evaluation of cardiac repolarization indices in well-controlled partial epilepsy: 12-Lead ECG findings. *Epilepsy Research*, 90(1–2), 157–163.
- Drake, M. E., Reider, C. R., & Kay, A. (1993). Electrocardiography in epilepsy patients without cardiac symptoms. *Seizure*, 2(1), 63–65.
- El-Naggar, H., Moloney, P., Widdess-Walsh, P., et al. (2017). Simultaneous occurrence of nonepileptic and epileptic seizures during a single period of in-patient video-electroencephalographic monitoring. *Epilepsia Open*, 2(4), 467–471.
- Eyer, F., Schuster, T., Felgenhauer, et al. (2011). Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal – predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 46(4), 427–433.
- Feussner, J. R., Linfors, E. W., Blessing, C. L., et al. (1981). Computed tomography brain scanning in alcohol withdrawal seizures. Value of the neurologic examination. *Annals of Internal Medicine*, 94(4 pt 1), 519–522.
- Ficker, D. M., So, E. L., Shen, W. K., et al. (1998). Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*, 51(5), 1270–1274.
- Fisher, R S, Vickrey, B. G., Gibson, P., et al. (2000). The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Research*, 41(1), 39–51.

- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., et al. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482.
- Forsgren, L., Hauser, W. A., Olafsson, E., et al. (2005). Mortality of epilepsy in developed countries: A review. *Epilepsia*, 46(SUPPL. 11), 18–27.
- Friedman, D., Donner, E. J., Stephens, D., et al. (2014). Sudden unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among U.S. and Canadian neurologists. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 35, 13–18.
- Gijssen, R., Hoeymans, N., Schellevis, F. G., et al. (2001). Causes and consequences of comorbidity: A review. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(7), 661–674.
- Graham, K., Massak, A., Demers, A., & Rehm, J. (2007). Does the association between alcohol consumption and depression depend on how they are measured? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 31(1), 78–88.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56–62.
- Harden, J., Tonberg, A., Chin, R. F., et al. (2015). “If you’re gonna die, you’re gonna die”: Young adults’ perceptions of sudden unexpected death in epilepsy. *Chronic Illness*, 11(3), 230–41.
- Haut, S. R., Lipton, R. B., LeValley, et al. (2005). Identifying seizure clusters in patients with epilepsy. *Neurology*, 65(8), 1313–1315.
- Hayashi, K., Kohno, R., Akamatsu, et al. (2019). Abnormal repolarization: A common electrocardiographic finding in patients with epilepsy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 30(1), 109–115.
- Hedlund, J., & Viewig, B. (1979). The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. *Journal of Operational Psychiatry*, 10, 149–165.
- Herman, S. (2010). Intractable epilepsy: relapsing, remitting, or progressive? *Epilepsy Currents*, 10(6), 146–148. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2010.01383.x>
- Hesdorffer, D. C., Benn, E. K. T., Cascino, G. D., et al. (2009). Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*, 50(5), 1102–1108.
- Hesdorffer, D. C., Tomson, T., Benn, E., et al, & ILAE Commission on Epidemiology; Subcommission on Mortality. (2011). Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*, 52(6), 1150–1159.
- Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., & Brodie, M. J. (2007). Mortality in epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 10(3), 363–376.
- Hong, A., Shah, Y., Singh, K., Karkare, S., & Kothare, S. (2019). Characteristics and predictors of 7- and 30-day hospital readmissions to pediatric neurology. *Neurology*, 92(16), e1926–e1932.
- Huber, B., Hauser, I., Horstmann, V., G., et al. (2007). Long-term course of epilepsy in a large cohort of intellectually disabled patients. *Seizure*, 16(1), 35–42.
- Hui, A. C. F., Tang, A., Wong, K. S., et al. (2001). Recurrence after a first untreated seizure in the Hong Kong Chinese population. *Epilepsia*, 42(1), 94–97.
- International League Against Epilepsy (ILAE). (1993). Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy: Commission on Epidemiology and Prognosis. *Epilepsia*, 34(4), 592–596.
- Jackson, M. J., & Turkington, D. (2005). Depression and anxiety in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76 Suppl 1, i45–47.
- Johnson, V. A., Kemp, A. H., Heard, R., et al. (2015). Childhood- versus Adolescent-Onset Antisocial Youth with Conduct Disorder: Psychiatric Illness, Neuropsychological and Psychosocial Function. *Psychology: Clinical and Forensic Psychology Services, Level*, 5(4), 121627.

- Kasarskis, E. J., Kuo, C. S., Berger, R., & Nelson, K. R. (1992). Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. *Archives of Internal Medicine*, 152(1), 186–191.
- Keilson, M. J., Allen Hauser, W., Magrill, J. P., & Goldman, M. (1987). ECG abnormalities in patients with epilepsy. *Neurology*, 37(10), 1624–1626.
- Kho, L. K., Lawn, N. D., Dunne, J. W., & Linto, J. (2006). First seizure presentation: Do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology*, 67(6), 1047–1049.
- Kim, D. W., Kim, H. K., Bae, E.-K., Park, S.-H., & Kim, K. K. (2015). Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *The American Journal of Emergency Medicine*, 33(5), 701–704.
- Kishk, N. A., Sharaf, Y., Ebraheim, A. M., Baghdady, Y., Alieldin, N., Afify, A., & Eldamaty, A. (2018). Interictal cardiac repolarization abnormalities in people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 79, 106–111.
- Krauss, G., & Theodore, W. H. (2010). Treatment strategies in the postictal state. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 19(2), 188–190.
- Krishnan, V., & Krishnamurthy, K. B. (2013). Interictal 12-lead electrocardiography in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 29(1), 240–246.
- Lamberts, R. J., Blom, M. T., Novy, J., et al. (2015). Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(3), 309–313.
- Langan, Y., Nashef, L., & Sander, J. W. (2005). Case-control study of SUDEP. *Neurology*, 64(7), 1131–1133.
- Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde. (2013). *Latvijas statistikas gadagrāmata 2013 [tiēšsaiste]*. Rīga: Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde. pieejams: <https://www.csb.gov.lv/en/statistics/statistics-by-theme/economy/gdp/search-in-theme/178-statistical-yearbook-latvia-2013>, piekļuve 20.07.2021
- Le, S. T., Josephson, S. A., Puttgen, H. A., et al. (2017). Many Neurology Readmissions Are Nonpreventable. *The Neurohospitalist*, 7(2), 61–69.
- Lechtenberg, R., & Worner, T. M. (1992). Total ethanol consumption as a seizure risk factor in alcoholics. *Acta Neurologica Scandinavica*, 85(2), 90–94.
- Leentjens, A. F., Verhey, F. R., Lousberg, R., et al. (2000). The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(7), 644–649.
- Leppik, I. E. (1990). How to get patients with epilepsy to take their medication. The problem of noncompliance. *Postgraduate Medicine*, 88(1), 253–256.
- Leung, H., Man, C. B. L., Hui, A. C. F., et al. (2010). Prognosticating acute symptomatic seizures using two different seizure outcomes. *Epilepsia*, 51(8), 1570–1579.
- Lie, I. A., Hoggen, I., Samsonsen, C., & Brodtkorb, E. (2015). Treatment non-adherence as a trigger for status epilepticus: An observational, retrospective study based on therapeutic drug monitoring. *Epilepsy Research*, 113, 28–33.
- Lin, K., & Benbadis, S. R. (2009). Death and epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(6), 781–783.
- Lusins, J., Zimberg, S., Smokler, H., & Gurley, K. (1980). Alcoholism and cerebral atrophy: a study of 50 patients with CT scan and psychologic testing. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 4(4), 406–411.

- Macâne, I. (2008). Epilepsijas epidemioloģiskā analīze: Promocijas darba kopsavilkums. *Rīga, Rīgas Stradiņa Universitāte*, 33.
- Magnani, J. W., Gorodeski, E. Z., Johnson, et al. (2011). P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: The National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm*, 8(1), 93–100.
- Marinas, A., Elices, E., Gil-Nagel, A., et al. (2011). Socio-occupational and employment profile of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 21(3), 223–227.
- Martin, R., Burneo, J. G., Prasad, A., et al. (2003). Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG. *Neurology*, 61(12), 1791–1792.
- Martinez, C., Sullivan, T., & Hauser, W. A. (2009). Prevalence of acute repetitive seizures (ARS) in the United Kingdom. *Epilepsy Research*, 87(2–3), 137–143.
- McKeon, A., Frye, M. A., & Delanty, N. (2008). The alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(8), 854–862.
- Mechem, C. C., Barger, J., Shofer, F. S., et al. (2001). Short-term outcome of seizure patients who refuse transport after out-of-hospital evaluation. *Academic Emergency Medicine : Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 8(3), 231–236.
- Mizoguchi, T., Sugiura, T., Dohi, Y., et al. (2020). Indices of left ventricular voltage on electrocardiogram are closely associated with serum cardiac troponin I levels in normotensive Japanese individuals. *Medicine*, 99(19), e19992.
- Mizusawa, Y., & Wilde, A. A. M. (2012). Brugada syndrome. In *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* (Vol. 5, Issue 3, pp. 606–616).
- Morton, B., Richardson, A., & Duncan, S. (2006). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): don't ask, don't tell? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(2), 199–202.
- Naarding, P., Leentjens, A. F. G., van Kooten, F., et al. (2002). Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(3), 329–334.
- Nashef, L. (1997). Sudden unexpected death in epilepsy: Terminology and definitions. *Epilepsia*, 38(SUPPL.11).
- Neligan, A., Bell, G. S., Johnson, A. L., et al. (2011). The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*, 134(2), 388–395.
- Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., et al. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51(5), 883–890.
- Nilsson, L., Tomson, T., Farahmand, et al. (1997). Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia*, 38, 1062–68.
- O'Donnell, A., Anderson, P., Newbury-Birch, D., et al. (2013). The impact of brief alcohol interventions in primary healthcare: a systematic review of reviews. *Alcohol and Alcoholism*, 49(1), 66–78. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt170>
- Opherk, C., Coromilas, J., & Hirsch, L. J. (2002). Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Research*, 52(2), 117–127.
- Pieninkeroinen, I. P., Telakivi, T. M., & Hillborn, M. E. (1992). Outcome in Subjects with Alcohol-Provoked Seizures. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16(5), 955–959.
- Ramadan, M. M., El-Shahat, N., Omar, A. A., et al. (2013). Interictal electrocardiographic and echocardiographic changes in patients with generalized tonic-clonic seizures. *International Heart Journal*, 54(3), 171–175.

- Ramachandran Nair, R., & Jack, S. M. (2016). SUDEP: What do adult patients want to know? *Epilepsy & Behavior*, 64(Pt A), 195–199.
- Rathlev, N. K., Ulrich, A., Fish, S. S., & D'Onofrio, G. (2000). Clinical characteristics as predictors of recurrent alcohol-related seizures. *Academic Emergency Medicine*, 7(8), 886–891.
- Rathlev, N. K., Ulrich, A. S., Delanty, N., & D'Onofrio, G. (2006). Alcohol-related seizures. *Journal of Emergency Medicine*, 31(2), 157–163.
- Reuber, M., Fernández, G., Bauer, J., et al. (2002). Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, 58(3), 493–495.
- Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., et al. (2017). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 1–25.
- Rugg-Gunn, F. J., Simister, R. J., Squirrell, M., et al. (2004). Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: A prospective long-term study. *Lancet*, 364(9452), 2212–2219.
- Ryvlin, P., Nashef, L., Lhatoo, S. D., et al. (2013). Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): A retrospective study. *The Lancet Neurology*, 12(10), 966–977.
- Schmidt, D. (2010). Effect of antiepileptic drugs on the postictal state. A critical overview. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 19(2), 176–181.
- Seidenberg, M., Pulsipher, D. T., & Hermann, B. (2009). Association of epilepsy and comorbid conditions. In *Future Neurology* (Vol. 4, Issue 5, pp. 663–668).
- Selassie, A. W., Wilson, D. A., Martz, G. U., et al. (2014). Epilepsy beyond seizure: A population-based study of comorbidities. *Epilepsy Research*, 108(2), 305–315.
- Shah, A. J., Bhosale, A., Bangar, P., et al. (2005). QTc interval in idiopathic epilepsy [3]. In *Journal of Association of Physicians of India* (Vol. 53, Issue JUN, pp. 577–578).
- Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). (2015). *Ieteikumi ģimenes ārstiem alkohola atkarības profilaksē [tiešsaiste]*. pieejams: https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/data_content/buklets_ieteikumi_gim_arsti_alko_atkaribas_arstesana1.pdf, piekļuve 20.07.2021
- Sotoodehnia, N., Zivin, A., Bardy, et al. (2001). Reducing mortality from sudden cardiac death in the community: Lessons from epidemiology and clinical applications research. *Cardiovascular Research*, 50(2), 197–209.
- Stecker, E. C., Reimier, K., Marijon, E., et al. (2014). Public health burden of sudden cardiac death in the United States. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 7(2), 212–217.
- Surges, R., Adjei, P., Kallis, et al. (2010). Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Epilepsia*, 51(2), 233–242.
- Tardy, B., Lafond, P., Convers, P., et al. (1995). Adult first generalized seizure: etiology, biological tests, EEG, CT scan, in an ED. *The American Journal of Emergency Medicine*, 13(1), 1–5.
- Teh, H. S., Tan, H. J., Loo, C. Y., & Raymond, A. A. (2007). Short QTc in epilepsy patients without cardiac symptoms. *Medical Journal of Malaysia*, 62(2), 104–108.
- Tellez-Zenteno, J. F., Patten, S. B., Jetté, N., et al. (2007). Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 48(12), 2336–2344.
- Todorova, K. S., & Velikova, V. S. (2012). The validity of the hamilton depression rating scale as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with epilepsy. *Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 18, 3(2012), 305–307.

- Tolou-Ghamari, Z., Zare, M., Habibabadi, et al. (2013). Antiepileptic drugs: a consideration of clinical and biochemical outcome in patients with epilepsy. *International Journal of Preventive Medicine*, 4 (Suppl 2), S. 330–7.
- Tomson, T. (2000). Mortality in epilepsy. *Journal of Neurology*, 247(1), 15–21.
- Tonberg, A., Harden, J., McLellan, A., et al. (2015). A qualitative study of the reactions of young adults with epilepsy to SUDEP disclosure, perceptions of risks, views on the timing of disclosure, and behavioural change. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 42, 98–106.
- Tsuji, T., Takahashi, S., & Shinosaki, K. (2011). Effect of Lamotrigine on Preventing Postictal Psychosis. *Journal of the Japan Epilepsy Society*, 29, 59–63.
- Tutor-Crespo, M. J., Hermida, J., et al. (2007). Relation of blood platelet count during carbamazepine and oxcarbazepine treatment with daily dose, and serum concentrations of carbamazepine, carbamazepine -10, 11-epoxide, and 10-hydroxycarbamazepine. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Czechoslovakia*, 151(1), 91–94.
- Vegni, E., Leone, D., Canevini, M. P., et al. (2011). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a pilot study on truth telling among Italian epileptologists. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(2), 331–335.
- Velagapudi, P., Turagam, M., Laurence, T., et al. (2012). Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Pacing and Clinical Electrophysiology : PACE*, 35(3), 363–370.
- Verrier, R. L., Pang, T. D., Nearing, B. D., et al (2020). The Epileptic Heart: Concept and clinical evidence. In *Epilepsy and Behavior* (Vol. 105). Academic Press Inc.
- Victor, M., & Brausch, C. (1967). The Role of Abstinence in the Genesis of Alcoholic Epilepsy. *Epilepsia*, 8(1), 1–20.
- Wang, H., Peng, J., Wang, B., et al. (2017). Inconsistency Between Univariate and Multiple Logistic Regressions. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 29(2), 124–128.
- Wiegartz, P., Seidenberg, M., Woodard, A., et al. (1999). Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression. *Neurology*, 53 (5 Suppl 2), S. 3–8.
- Wojnar, M., Wasilewski, D., Matsumoto, H., & Cedro, A. (1997). Differences in the course of alcohol withdrawal in women and men: a Polish sample. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 21(8), 1351–1355.
- Woodford, H. J., George, J., & Jackson, M. (2015). Non-convulsive status epilepticus: a practical approach to diagnosis in confused older people. *Postgraduate Medical Journal*, 91(1081), 655–661.
- World Health Organization (WHO). (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research* (p. 248). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37108>
- Xu, Z., Ayyappan, S., & Seneviratne, U. (2015). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy & Behavior : E&B*, 42, 29–34.