



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Елена Бориславова Чорбаджиева

**ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С КЪСНА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ
С ЛЕВОДОПА/КАРБИДОПА ИНТЕСТИНАЛЕН ГЕЛ**

**Научна специалност
НЕВРОЛОГИЯ**

*ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ
НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“*

Научен ръководител: АКАД. ПРОФ. Д-Р ИВАН МИЛАНОВ, дмн

София, 2018

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪДЪРЖАНИЕ	2
ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	7
ВЪВЕДЕНИЕ	9
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	11
1. Общи данни.....	11
1.1. Епидемиология.....	11
1.2. Етиология и патогенеза.....	11
2. Класификация.....	12
3. Основни симптоми на заболяването.....	13
3.1. Двигателни симптоми.....	13
3.1.1. Тремор.....	13
3.1.2. Ригидност.....	14
3.1.3. Брадикинезия.....	14
3.1.4. Постурални нарушения.....	14
3.2. Немоторни симптоми.....	15
3.2.1. Нарушения на съня.....	15
3.2.2. Депресия.....	16
4. Диагностика.....	17
5. Диференциална диагноза.....	19
6. Стадиране на Паркинсоновата болест.....	20
7. Усложнение от страна на автономната нервна система.....	25
7.1. Запек.....	25
7.2. Уринарни нарушения.....	25
7.3. Сексуални нарушения.....	25
7.4. Ортостатична хипотония.....	26
7.5. Нарушения в терморегулацията.....	26
7.6. Дисфагия.....	26
7.7. Когнитивни нарушения.....	26
7.8. Невропсихиатрични оплаквания.....	27
7.9. Болкови синдроми.....	27
8. Терапия на Паркинсоновата болест.....	27
8.1. Лечение с леводопа.....	27

8.2. Лечение с леводопа с контролирано освобождаване.....	30
8.3. Лечение с дисперсна форма на леводопа.....	30
8.4. Лечение с допаминови агонисти.....	30
8.5. Усложнения на терапията с леводопа и допаминови агонисти.....	31
8.6. Лечение с MAO-B инхибитори.....	33
8.7. Лечение с COMT-инхибитори.....	34
8.8. NMDA рецепторни антагонисти (Амантадини).....	35
8.9. Антихолинергични медикаменти.....	35
9. Лечение на късна Паркинсонова болест.....	37
9.1. Лечение с Апоморфинова помпа.....	37
9.1.1. Общи характеристики.....	37
9.1.2. Клинични проучвания.....	39
9.2. Хирургични методи на лечение.....	41
9.2.1. Общи характеристики.....	41
9.2.2. Клинични проучвания.....	43
9.3. Приложение на леводопа/карбидопа интестинален гел.....	44
9.3.1. Главни елементи на ЛКИГ системата.....	45
9.3.2. Етапи на лечение с ЛКИГ.....	47
9.3.3. Дози при лечение с ЛКИГ.....	48
9.3.4. Клинични проучвания.....	49
10. Изводи от литературния обзор.....	58
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	62
1. Цел.....	62
2. Задачи.....	62
III. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ.....	63
1. Клиничен контингент.....	63
2. Методи.....	65
2.1. Клинични методи.....	65
2.1.1. Анамнеза.....	65
2.1.2. Неврологичен статус.....	65
2.2. Скали и въпросници.....	65
2.3. Инструментални методи на изследване.....	73
2.4. Лабораторни изследвания.....	73
2.5. Статистически методи на изследване.....	73

2.6. Етични аспекти.....	75
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	76
1. Демографска характеристика на трите групи пациенти.....	76
1.1. Възраст.....	76
1.2. Пол.....	77
1.3. Продължителност на заболяването.....	77
1.4. Форми на Паркинсонова болест.....	78
1.5. Hoehn&Yahr скала.....	78
2. Сравнение на ЛКИГ група непосредствено преди започване на инфузионна терапия с контролна група.....	79
2.1. Двигателна сфера.....	79
2.1.1. UPDRS III-on, UPDRS III-off.....	79
2.1.2. UPDRS IV обща оценка	80
2.1.3. Продължителност на “off”- периода.....	81
2.1.4. Продължителност на дискинезиите.....	81
2.2. Немоторни симптоми.....	82
2.2.1. Въпросник на Beck за депресия	82
2.2.2. Изследване на когнитивните функции с MMSE.....	83
2.2.3. Изследване нарушенията на съня.....	83
2.3. Въпросници за качество на живот.....	84
2.3.1. Въпросник PDQ-39.....	84
2.3.2. Въпросник EQ-5D	85
2.4. Корелационен анализ.....	88
2.5. Предишна/настояща антипаркинсонова терапия за ЛКИГ група и контрола	93
2.6. Придружаващи заболявания и терапия по категории за ЛКИГ група и контрола	95
3. Сравнение на ЛКИГ група при първи ден на започване на инфузионната терапия (1D baseline) и една година след провежданото лечение (1Y follow-up).....	96
3.1. Леводопа еквивалентна доза и настояща леводопа доза; сутрешна, продължителна и екстра дози.....	96
3.1.1. Леводопа еквивалентна доза и настояща ЛКИГ доза.....	96
3.1.2. Сутрешна, продължителна и екстра дози.....	97

3.2. UPDRS III-on, UPDRS IV-обща оценка, продължителност на “off” периода и дискинезиите.....	98
3.2.1. UPDRS III “on” скала.....	98
3.2.1.1. Съпоставка с немски пациенти.....	99
3.2.2. UPDRS IV обща оценка.....	99
3.2.3. UPDRS IV продължителност на “off” периода.....	99
3.2.4. UPDRS IV продължителност на дискинезиите.....	100
3.2.5. Корелация между LED и UPDRS III и IV.....	101
3.3. Корелация с BDI.....	102
3.4. Корелация с нарушения на съня.....	103
3.5. Корелация с въпросници за качество на живот.....	103
4. Полиневропатни увреждания, скорост на провеждане по двигателни и сетивни влакна, нива на вит.В12, фолиева киселина и хомоцистеин.....	107
4.1. Полиневропатни увреди.....	107
4.2. Нервна проводимост.....	108
4.3. Нива на витамини.....	112
4.3.1. Вит. В12.....	112
4.3.2. Фолиева киселина.....	113
4.3.3. Хомоцистеин.....	113
4.3.4. Корелация между нива на Вит. В12, фолиева киселина и хомоцистеин в ЛКИГ група.....	113
4.3.5. Съпоставка между нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин в двете групи ЛКИГ пациенти.....	114
4.4. Корелация на нервна проводимост в ЛКИГ (българска) и ЛКИГ (немска) групи с нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин.....	115
4.5. Корелация на нервна проводимост в контролна група, ЛКИГ (българска) и ЛКИГ (немска) групи с настояща леводопа/ЛКИГ доза.....	116
4.5.1. Корелация между LED, настояща ЛКИГ доза и нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин 6 месеца след лечението.....	117
5. Странични ефекти на лечението с леводопа/ЛКИГ при контролна група и ЛКИГ (българска).....	118
6. Странични ефекти на ПЕГ системата.....	119
7. Treatment response scale.....	120

V. ОБСЪЖДАНЕ.....	121
1. Съпоставка група-контрола.....	121
2. Сравнение на ЛКИГ група при първи ден на започване на лечение с ЛКИГ (1D baseline) и една година след това (1Y follow up).....	129
3. Полиневропатни увреждания, нива на Вит. В12, фолиева киселина и хомоцистеин, нервна проводимост, странични ефекти на терапията с ЛКИГ и PEG-системата.....	135
VI. ИЗВОДИ.....	141
VII. ПРИНОСИ.....	143
- Научно-теоретични.....	143
- Научно-приложни.....	143
БИБЛИОГРАФИЯ.....	144
ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ.....	172
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	173

Използвани съкращения

АП- акционен потенциал

Вит. В1- витамин Б1

Вит. В6- витамин Б6

Вит. В12- витамин Б12

ГЕРБ- гастроэзофагеална рефлуксна болест

ДА- допаминов агонист

ДМЛ- дистална моторна латенция

ЕМГ/ЕНГ- електромиография/ електроневрография

ЕТ- Есенциален тремор

КТ- компютърна томография

ЛКИГ- леводопа/карбидопа интестинален гел

МАО-А- моноаминооксидаза А

МАО-Б- моноаминооксидаза Б

МБАЛНП- Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия

МКБ- Международна класификация на болестите

МРТ- магнитно-резонансна томография

НЗОК- Национална здравноосигурителна каса

ПБ- Паркинсонова болест

ПЕГ- перкутанна ендоскопска гастростома

САЩ- Съединени Американски щати

УМБАЛ- Университетска болница за активно лечение

ФК- Фолиева киселина

ЯМР- ядрено-магнитен резонанс

3-ОМД- 3-ортометилдопа

BDI- Beck depression inventory

COMT - катехол-орто-метилтрансфераза

D1, D2- допаминови рецептори

DAT- dopamine transporter

DatSCAN- dopamine transporter scan

DBS- deep brain stimulation

DML-distal motor latency

EFNS- European federation of neurological societies

EQ-5D- EuroQol questionnaire, 5 dimentions

GDNF- glial cell line-derived neurotrophic factor
H&Y scale- Hoehn and Yahr scale
LED- леводопа еквивалентна доза
LRRK- leucine-rich repeat kinase
MMSE-Mini-mental state examination
MPP- 1-фенил,4-фенилпиридин
MPTP- 1-метил,4-фенил,1,2,3,6-тетрахидропиридин
n. - nervus
NMDA- N-methyl-D-aspartate
NYHA- New York Heart Association
PARK- Parkinson gene
PDQ-39- Parkinson's disease questionnaire
PEG- percutaneous endoscopic gastrostomy
PET- positron emission tomography
PINK1- PTEN-induced putative kinase 1
REM- rapid eye movement
SAM- S-аденозилметионин
SPECT- single-photon emission computed tomography
SSRI- selective serotonin reuptake inhibitor
STN-DBS- subthalamic nucleus DBS
T_{max}- Max temperature
TRS- treatment response scale
UPDRS- Unified Parkinson's disease rating scale
VAS- визуално-аналогова скала
VIP- vasointestinal peptide

“Движението може да замени множество лекарства, но нито едно лекарство на света не може да замени движението.”

Авицена

Въведение

Паркинсоновата болест е едно от най-честите невродегенеративни заболявания след болестта на Алцхаймер. В основата на патогенезата му е загуба на допаминергични нигростриарни неврони в substantia nigra, което води до ниско ниво на невромедиатора допамин и изява на класическите симптоми на Паркинсоновата болест- тремор в покой, ригидност, брадикинезия и в по-напредналата фаза- постурални нарушения. Като основна причина за заболяването се счита интрацелуларната агрегация на телца на Леви в нигростриарните неврони, които променят цитоархитектониката на клетката. Идиопатична Паркинсонова болест се среща при около 6 млн. души от населението в световен мащаб. По тази причина заболяването е с голяма социална значимост. Според епидемиологични данни, в България би трябвало да има около 13-14 000 болни от Паркинсонова болест, макар че в близките години не е провеждано епидемиологично проучване касаещо болестност и заболяемост. През последните години се обръща особено значение на пациентите в късна фаза на Паркинсонова болест, защото именно тогава симптомите на заболяването са най-изразени, най-инвалидизиращи, болните изискват все повече грижи от страна на близките си, често ограничават социалните си контакти поради страх и срам от заболяването.

Лечението на късната фаза на Паркинсонова болест е истинско предизвикателство за съвременната медицина. Пероралната терапия се оказва неефективна, въпреки повишаване на дозата и броя на прием на медикаментите. Изявяват се и страничните ефекти на лечението в комбинация с естествения ход на прогресия на заболяването, което практически обрича на неуспех опитите на лекарите в тяхната кауза за борба с болестта. За щастие съществуват три много ефективни терапии за късната фаза на Паркинсонова болест- интрадуоденална инфузия на леводопа/карбидопа интестинален гел, субкутанно приложение на апоморфин и дълбока мозъчна стимулация.

Именно първият метод на лечение е обект на изследване от нашия екип. От публикуваните многобройни статии по темата може да се направи заключението, че приложението на интестиналната инфузия показва висока ефективност по отношение на моторни и немоторни симптоми, странични ефекти на леводопа терапията, повишава

качеството на живот и осигурява независимо и достойно съществуване на пациентите. Болните с късна Паркинсонова болест, в частност и терапията с леводопа/карбидопа интестинален гел, до сега не са били обект на изследване в България. Ето защо нашият труд би могъл да даде една по-задълбочена информация и по-обстоен поглед върху въпросите на късната Паркинсонова болест. В България лечението се провежда от няколко години, като има единични научни съобщения за позитивния му ефект, но няма обобщение за по-голяма група пациенти. Световният опит показва превъзходен ефект на терапията, което също се потвърждава и от нашия опит, като броят на лекуващите се пациенти непрекъснато се увеличава.

“Движението напред е единственият начин да оцелеете.”
Тахере Мафи

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Паркинсоновата болест (ПБ) е едно от най-честите невродегенеративни заболявания след болестта на Алцхаймер. В основата на патогенезата му е загуба на допаминергични нигростриарни неврони в substantia nigra, което води до ниско ниво на невромедиатора допамин и изява на класическите симптоми на Паркинсоновата болест-тремор в покой, ригидност и брадикинезия. По-късно в хода на заболяването се появяват и т.нар. постурални нарушения. Дегенерация се наблюдава и в холинергичните неврони на nucleus basalis Meynert, серотонинергични неврони на raphe nuclei, неврони в средния мозък, норадренергични неврони в locus ceruleus и пирамидни неврони в двигателната област на мозъчната кора (4).

1. Общи данни:

1.1. Епидемиология:

Идиопатична ПБ се среща в около 0,15% от населението в световен мащаб. Счита се, че след 65 годишна възраст, болестността достига до 1%, до 80-годишна възраст нараства на 3%, а след 80 години- достига до 10%. Мъжете се разболяват около 2 пъти по-често от жените. Заболяването е най-разпространено сред бялата раса. Според епидемиологични данни, в България би трябвало да има около 13-14 000 болни от ПБ, макар че в близките години не е провеждано епидемиологично проучване касаещо болестност и заболяемост, косвена представа може да се добие от болнични регистри и информация от НЗОК за брой пациенти, хоспитализирани по клинична пътека за ПБ с код G20 (4).

1.2. Етиология и патогенеза:

Като основна причина за заболяването се счита интрацелуларната агрегация на телца на Леви в нигростриарните неврони, които променят цитоархитектониката на клетката. Този патогенен за клетката белтък изпраща “фалшива програма” за функцията ѝ и тя започва да работи в условия на различно протичащ механизъм на действие (62). Причини за дегенерацията могат да бъдат както фактори на околната среда, така и генетични фактори (43,66,98).

Смята се, че най-паркинсоногенната субстанция (прототип) е едно синтетично вещество-МРТР(1-метил,4-фенил,1,2,3,6-тетрахидропиридин). Съединението се съдържа в синтетичния хероин и предизвиква деструкция на допаминергичните неврони. Описани са над 100 аналога на МРТР в околната среда. Тези съединения проявяват своята невротоксичност чрез потискане на дихателните вериги и митохондриалния комплекс

(4,68,69). Разбира се, употребата на пестициди, работа в среда с повишено съдържание на СО, начин на хранене, придружаващи заболявания и др. също имат значение за развитието на болестта. Значителен брой изследователи са изследвали значението на тези фактори в контролни групи пациенти.

Що се отнася до генетичните причини за Паркинсоновата болест, съществува автозомно-доминантно и автозомно-рецесивно унаследяване на ПБ при определени фамилии. Генните локуси се означават като PARK от 1 до 16, PINK1, LRRK и др. (66). Все пак генетичните мутации не се изявяват самостоятелно, а във връзка с фактори на околната среда или напредване на възрастта. Напоследък все повече се застъпва от някои автори тезата за прионова генеза на Паркинсоновата болест, като прионите се разпространяват от заразените към здравите клетки (3,134). Като независим и съществен фактор за развитие на ПБ се счита напредването на възрастта на пациентите. Това е отбелязано и в обзор за етиологията и патогенезата на ПБ от Shapira (286).

2. Класификация:

ПБ може да се класифицира въз основа на:

1. възраст на поява на заболяването:
 - ювенилна- под 20-годишна възраст
 - с ранно начало- от 21 до 40-годишна възраст
 - с късно начало- след 40-годишна възраст
2. доминиращите двигателни симптоми:
 - треморна форма
 - ригидно- хипобрадикинетична форма
3. наличие на наследственост:
 - спорадични
 - наследствени форми
4. психичното състояние:
 - със или без деменция
5. клинично развитие:
 - бавно прогресираща
 - бързо прогресираща

3. Основни симптоми на заболяването:

ПБ се характеризира с три кардинални симптома: статичен тремор, брадикинезия, ригидно повишен мускулен тонус, а по-късно в хода на заболяването се появява постурална нестабилност. Първоначално оплакванията могат да бъдат неспецифични или едва забележими. Например пациентът може да се оплаче от болки в рамото, схващане на врата, непостоянно потрепване на пръстите. Често първите симптоми остават неразпознати, лекуват се от други специалисти, поставят се най-различни диагнози и по този начин се губи ценно време за ефективно провеждане на лечение. Пациентът може да се чувства уморен, да има проблеми със съня, намалено обоняние, депресивни симптоми. Оплакванията могат да са едва забележими или да варират във времето. Именно за това е много важна тясната колаборация между личен лекар и специалист, мислене в насока невродегенеративно заболяване и работа в екип.

По принцип един опитен невролог, занимаващ се с паркинсонизъм, може да постави диагнозата ПБ на пациент още от пръв поглед. Диагнозата е изключително клинична- чрез наблюдение на пациента, подробно снета анамнеза и неврологичен статус. Рядко се налага провеждане на допълнителни изследвания като например DatSCAN за отграничаване на треморна форма на ПБ от Есенциален тремор (ЕТ), ЯМР на глава при съмнение за Паркинсон (+) синдром или обемен процес.

Симптомите обичайно възникват в един крайник (крак или ръка), след което в повечето случаи обхващат ипсилатералния горен или долен крайник. След период от време се обхващат и контралатералните крайници. Това е много важен белег на ПБ.

3.1. Двигателни симптоми:

3.1.1 Тремор- треморът в покой е един от най-често срещаните симптоми на заболяването, като се наблюдава при 70% от пациентите. Характерно е, че той започва винаги асиметрично от един крайник, след което се обхваща същестранният горен или долен крайник. След време симптомът може да се прехвърли в контралатералната половина на тялото. Разбира се, често се наблюдават отклонения от това правило. Треморът е статичен, ритмичен, с честота около 4-5 Hz, включва пронация-супинация и флексия- екстензия, оприличава се на “броене на пари”. Не се повлиява от прием на алкохол, за разлика от ЕТ, при който се потиска. Много характерен начален симптом е треморът на брадичката, но ако се появи първоначално тремор на главата, това е почти сигурен белег за ЕТ. Треморът в покой трябва да се разграничи от тремора при протягане на ръцете пред тялото, който се нарича постурален. Често наред със статичния тремор, при паркинсоново болни се наблюдава и постурален тремор, но той е по-слабо изразен.

Също така трябва да се прави разграничение от кинетичен и интенционен тремор. Кинетичният се проявява по време на движението, например при изпълняване на носопоказалечна проба, а интенционният- при достигане на целта. При непостоянен тремор в покой или леко изразен такъв, могат да бъдат приложени някои прийоми за засилването му. Например при отвлечане на вниманието на пациента, треморът се засилва, обратно на психогенният тремор, който изчезва при разсейване. Също така, ако се накара пациентът да изпълнява някои от пробите на UPDRS III (tapping test, свиване в юмрук и разпускане), се наблюдава тремор в противоположната ръка. При ходене треморът на засегнатата ръка се засилва.

3.1.2. Ригидност- представлява повишен мускулен тонус, мускулна хипертония. В началните стадии пациентът може да съобщи за болки в рамото, ръката или врата, да усеща напрежение, което всъщност представлява повишен мускулен тонус. Първоначално ригидността обхваща мускулите около големите стави, след което се прехвърля и в малките. Когато ригидността е съпроводена със статичен тремор, при опит за пасивно движение в ставата се усеща “прескачане” и “насихане” на движението. Това е “феномен на зъбчатото колело” или феномен на Negro.

3.1.3. Брадикинезия- представлява общо забавяне на движенията, походката, речта, мимиката. При първа среща с пациента може да направи впечатление рядкото мигане, побезизразно лице с бедна мимика или както често се нарича “масковидно лице”. Ако накараме пациента да се движи, може да забележим намаляване или липса на нормалната физиологична синкинезия на засегнатата ръка, често позата е променена- приведена, с присвити в коленните стави крака. Походката е бавна, несигурна, понякога с провлачване на засегнатия крак. Още от самото начало на заболяването може да се наблюдава засягане на фините движения на пръстите на ръцете- завиване на болт, закопчаване на копчета, бродиране, шиене и др, затрудняват се и алтерниращите движения. Често като първи симптом на заболяването се явява промяна в почерка- микрография. Пациентите съобщават, че почеркът е станал по-грозен, с разкривени и неравномерни букви. В по-напредналите етапи на заболяването са затруднени обръщането в легнало положение, ставане и сядане от стол.

3.1.4. Постурални нарушения- явяват се като допълнителен, четвърти основен симптом в по-късните фази на ПБ. Представяват нарушение на постуралните рефлексии. Пациентите трудно запазват баланс и извадени от равновесно положение стават нестабилни, имат чести падания, понякога доста травмиращи или с фрактури на крайници. В тази фаза пациентите се инвалидизират, започват все повече да бъдат зависими от грижите на

близките си, използват помощно средство за придвижване- едностранно или двустранно подпомагане. Като цяло се влошава качеството им на живот. Постуралните нарушения могат да се проявят спонтанно или да се предизвикат чрез приоми. Пациентът бива помолен да ходи в права линия и при команда от страна на лекаря се обръща и сменя посоката на движение. Друг прием е т.нар. pull test, който е част от UPDRS III. Лекарят застава зад пациента и се опитва да го изведе от равновесие чрез внезапно дърпане назад, бутане напред или встрани, като внимава да не падне. Здравият човек остава стабилен и запазва равновесие, докато болният залита и прави няколко компенсиращи крачки. В напредналите случаи може крачките изобщо да липсват и пациентът да падне. Паданията при пациентите са свързани с наранявания, допълнителни хоспитализации, грижи от страна на близките и не на последно място- влошаване качеството на живот. Schrag и съавтори изследват 87 пациета с ПБ използвайки валидирани скали и обобщават, че паданията се дължат на напреднали възраст и заболяване, постурални нарушения, дискинезии и някои немоторни симптоми- автономна дисфункция, нарушения на съня, наличие на психози, когнитивен дефицит и др. (291). Weiss и съавтори също изследват група от 107 пациента използвайки 3D акцелерометър (343).

3.2. Немоторни симптоми

Наред с нарушенията в двигателната сфера, при болните с ПБ се наблюдават редица немоторни симптоми, които значително могат да нарушат различни сфери от личния и социалния живот на пациентите и да доведат до значителна загуба на социални контакти, намалена трудоспособност или загуба на такава, семейни проблеми, влошаване на качеството на живот. Те заемат значителен процент от клиничната картина на пациентите наред с моторните симптоми и не трябва да бъдат пренебрегвани. Към немоторните симптоми спадат нарушения в съня, някои нарушения в психичната сфера- депресия, тревожност, обесии, мании; автономни нарушения, когнитивни нарушения, умора и др. (4,270).

3.2.1. Нарушения на съня

Нарушенията на съня при паркинсоново болни могат да бъдат свързани с трудно заспиване, кратка продължителност на съня, фрагментиране на съня, чести пробуждания, кошмари, дневни заспивания с прекомерна дневна сънливост, поведенчески нарушения в REM- фазата на съня, нарколепсия (87).

Нарушенията могат да бъдат класифицирани като:

- инсомния
- хиперсомния

- поведенчески нарушения в REM- фазата на съня

Нарушенията на съня при пациенти с ПБ са мултифакториални. Като най-честа причина се изтъква нарушение на таламокортикалните проекции със загуба на нормалния таламокортикален ритъм на сън-бодърстване. Според друга хипотеза на Rye и съавтори, мезокортиколимбичната допаминергична система във вентралната тегментална област модулира сън и бодърстване (272). Като второстепенна причина се поставя страничният ефект от фармакологичната терапия. Trotti and Rye обобщават, че допаминът като невромедиатор играе роля в контрола и поддържането на будната фаза и регулира хомеостазата на съня (325). Движенията на краката по време на сън (restless-leg syndrome), трудното обръщане в леглото и сковаността, допринасят за нарушения в съня.

Няколко двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания показват, че приложението на леводопа с контролирано освобождаване или допаминов агонист с контролирано освобождаване могат да подобрят проблемите със съня, както нощната и сутрешна акинезия (61).

Също така, даването на някои антидепресанти от групата на SSRI могат да доведат до подобрене на съня (32,187).

Хиперсомнията и прекомерната дневна сънливост при пациенти с ПБ се дължи на нарушението на съня през нощта, умората, нарушение в центровете за регулация на съня, депресия, синдром на сънна апнея, страничен ефект от прием на антипаркинсонови медикаменти и др. Според Arnulf и съавтори, прекомерната дневна сънливост се наблюдава при всеки трети пациент с ПБ (30,231).

Внезапното заспиване може да доведе до сериозни последствия при болните-падания, наранявания. Особено опасно може да се окаже по време на шофиране и да доведе до катастрофи с фатален изход и смъртни случаи (111). Терминът поведенчески нарушения в REM-фазата на съня е въведен за първи път от Schenk и Mahowald през 1986 г. и се дефинира като загуба на мускулен тонус по време на REM-фазата на съня, съпроводено със съновидения, които често са кошмарни и застрашаващи, с движение на краката, ритане, внезапни изхвърлящи движения на крайниците, вокални изблици. Тези движения могат до доведат до нараняване на пациента или партньора (288).

3.2.2. Депресия

Депресивният синдром е един от най-често срещаните и постоянни немоторни симптоми, който обхваща 35% от пациентите, диагностицирани с ПБ. Депресията се среща по-често при женския пол. Депресираните пациенти по-често имат влошено

качество на живот и нарушения на когницията в сравнение с пациентите без депресия (292,342).

Yuan-Yuan Hu и съавтори в своето клинично проучване изследват 110 пациента с идиопатична ПБ за период от 30 месеца. 66,7% от пациентите с първоначално установени депресивни симптоми, продължават да имат депресия в края на проучването при проследяваща визита. Други 24,4% развиват депресивна симптоматика в рамките на изследвания период. Също така е отбелязан значителен спад в MMSE, както и връзка на депресивната симптоматика и женския пол (61).

В систематичен преглед на няколко клинични проучвания, Sagna и съавтори обобщават, че двигателните флуктуации, автономните нарушения, честотата и тежестта на симптомите и дългият ход на заболяването са свързани с появата на депресия и тревожност сред по-възрастните пациенти с ПБ (275).

Kritzinger и съавтори, използвайки въпросника на Бек за депресия, изследват 477 човека- паркинсоново болни и две контролни групи- здрави хора и пациенти с други двигателни нарушения. За групата на паркинсонците се отбелязва висок процент на депресия с неудовлетворение, загуба на удоволствие и апетит.

При синдром на неспокойните крака пациентите имат неволеви движения на долните крайници, с непреодолимо желание за движение; често будят пациентите от сън. Използват се различни прийоми за преодоляването му като масаж на краката, затопляне, изстудяване. Медикаментите, които могат да се използват са допаминови агонисти, леводопа, бензодиазепини, габапентин, прегабалин.

4. Диагностика:

Много често ранното диагностициране на ПБ е трудно, поставят се други диагнози, губи се време за започване на лечение. Това е така, защото първоначалните симптоми могат да бъдат едва доловими и незабележими. Само 30% от пациентите се диагностицират през първата година на заболяването. За поставяне на диагнозата трябва да се използват следните групи диагностични критерии въз основа на 3-те кардинални симптома на ПБ- статичен тремор, ригидност, брадикинезия (Национален консенсус за лечение на ПБ, (5):

А) Клинично сигурна Паркинсонова болест- при налични три основни симптома или 2 от тях, ако са асиметрични

Б) Клинично вероятна Паркинсонова болест- при наличие на 2 от основните симптоми или 1 от тях, ако е асиметричен

В) Клинично възможно- при наличие на 1 от основните симптоми

Въпреки че диагнозата е почти изцяло клинична, за по-прецизното ѝ поставяне могат да се използват фармакологични диагностични проби, неврофизиологични методи, функционални невроизобразяващи методи, лабораторни методи и др.

1. Фармакологични проби

- Тест с дисперсна форма на леводопа- провежда се с 1 tb 125 mg леводопа, разтворена в 100 ml вода. Отговорът се отчита след 15 минути, като се наблюдават мимиката, мускулния тонус, походката
- Тест с допаминовия агонист apomorphine 3 mg приложен подкожно, тест с Amantadine sulfat 200 mg/500 ml – в интравенозна инфузия и тест със стандартна форма на леводопа са бавни или имат странични действия, поради което не се прилагат рутинно

2. Електромиография (треморография)- служи за ранна диагностика на паркинсонов тремор и отграничаването му от есенциален и други видове тремор. Има характерен вид- честота 4-7 Hz и алтерниращ патерн от мускулите антагонисти.

3. Невроизобразяващи методи- КТ и МРТ нямат голяма диагностична стойност. Използват се при съмнение за инсулт, обемен процес или паркинсон (+) синдром.

4. Функционални невроизобразяващи методи- включват позитронна емисионна томография (PET) и еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT). Дават информация за функцията на допаминергичните неврони. Използването на PET е скъп метод, така че е с ограничено приложение. SPECT се осъществява чрез гама камера и въвеждане по венозен път на флуоросъдържащ радиолиганд, който се свързва селективно със стриарния транспортен протеин (DAT) в пресинаптичните мембрани на нигростриарните допаминергични неврони. Нивото на DAT корелира с нивото на стриарния допамин. С използването на този лиганд (DaTSCAN, I-Ioflupan) не могат да се отдиференцират паркинсон (+) синдроми от Паркинсонова болест, тъй като при тях има засягане както на пре-, така и на постсинаптичните рецептори, което обуславя и по-лошото им терапевтично повлияване.

5. Лабораторни изследвания- рутинните методи на изследване нямат диагностична стойност. При съмнение за хепато-лентикуларна дегенерация се изследват концентрации на мед в серум и урина и церулоплазмин в серум.

6. Невропсихологични тестове и консултация с психиатър- за оценка на психичен статус, депресия и когнитивни функции

7. Офталмологично изследване- при съмнение за болест на Wilson и търсене на пръстен на Kayser-Fleischer.

Исключващи критерии за ПБ: анамнеза за повтарящи се инсулти, травми на главата, енцефалит, наличие на обемен процес или повишено интракраниално налягане, окулогирни кризи, ранни симптоми на деменция предшестващи екстрапирамидната симптоматика, ранни симптоми на изразена автономна дисфункция, лечение с невролептици, липса на отговор от лечение с леводопа.

5. Диференциална диагноза:

На първо място треморните форми на ПБ трябва да се отграничат от Есенциален тремор и други тремори, състояние след мозъчен инсулт, мозъчен тумор, паркинсон (+) синдроми, хепато-лентикуларна дегенерация, невролептично индуциран паркинсонизъм, ревматологични заболявания.

Към Паркинсон (+) синдромите спадат Мултисистемна атрофия, Прогресивна супрануклеарна пареза, Кортикобазална дегенерация, болест с дифузни телца на Леви.

Мултисистемната атрофия се извява в шестата декада от живота и се проявява с ригидно-брадикинетичен синдром, автономни нарушения с ортостатична хипотония, инконтиненция на урина, еректилна дисфункция при мъжете, ранна поява на постурални нарушения, гълтателни нарушения, бърза прогресия на оплакванията. Разграничава се от идиопатична ПБ чрез провеждане на ЯМР на глава, където се открива типична находка- “hot cross bun sign”, понтинна и церебеларна атрофия (289). При част от пациентите в началото на заболяването се наблюдава частичен отговор от приложение на леводопа (260).

Прогресивната супрануклеарна пареза се появява в малко по-късна възраст- 70-80 години и се характеризира с ригидно-брадикинетичен синдром и пареза на вертикалните очни движения в посока надолу по литературни данни (347). При това заболяване не се наблюдават автономни нарушения, но може да има дементен синдром. Има бърза прогресия на симптомите и не се повлиява от приема на леводопа. При провеждане на ЯМР на глава се откриват типични изменения- атрофия на ствола с т.нар “симптом на колибрита” и атрофия на горните малкомозъчни крачета (289). И при двете заболявания продължителността на живота от началото на заболяването е около 9 години (226).

Кортикобазална дегенерация- характеризира се с асиметричен акинетико-ригиден синдром (включително аксиална ригидност) и нарушения на висшите корови функции- когнитивно-поведенчески промени, афазия, апраксия (на крайниците и орофациална),

феномен на “чуждия крайник”. Могат да се наблюдават дистония, миоклонуси, постурални нарушения и падания. За поставяне на диагнозата не е нужно да са на лице едновременно всичките симптоми. Когнитивните нарушения включват изразен дизекзекутивен синдром с нарушено планиране, поведенчески нарушения като импулсивност, странно и антисоциално поведение, личностови промени, раздразнителност, дезинхибиция, апатия, депресия и др (205,331). Леводопа е средство на избор за лечение, макар и да не се постига добър ефект по отношение на повечето от симптомите.

Болест с дифузни телца на Леви- наблюдават се множество телца на Леви, невронна загуба и глиоза в мозъчната кора, substantia nigra и locus ceruleus. Характеризира се с ригидно-брадикинетичен синдром, наличие на зрителни халюцинации и флукуации в състоянието. Наблюдават се и светли периоди без флукуации и без зрителни халюцинации. Прилага се лечение с леводопа с незадоволителен ефект.

6. Стадиране на Паркинсоновата болест

ПБ протича с моторни и немоторни симптоми, които са застъпени с различна сила и в различна степен в хода на заболяването. В зависимост от периода на развитие и възникването на двигателните усложнения, заболяването може да бъде разделено на три фази:

А) Ранна Паркинсонова болест

Б) Късна Паркинсонова болест

В) Терминален стадий на Паркинсонова болест

Под **ранна ПБ** се разбира етапът от поява на първите симптоми до възникване на двигателни флукуации. В ранния етап симптомите могат да бъдат от едва забележими до леки, не влошават двигателната активност на пациента, той е независим от грижите на близките си. Първо се появява един от симптомите, а след време и останалите. Например може да се появи тремор в покой в едната ръка, след няколко месеца да се обхване хомолатералния долен крайник, а след 2-3 години да се обхване и контралатералната половина на тялото. Първите 5 години от развитието се наричат “меден месец”. Терапията е с ниски или средни дози на антипаркинсоновите медикаменти, с почти пълно компенсиране на моторните симптоми. Колкото по-млади са пациентите при дебют на заболяването, толкова то прогресира по-бързо и се явяват усложнения на терапията (2,3,5). При по-възрастните пациенти заболяването прогресира по-бавно. Треморните форми имат по-бавно развитие в сравнение с ригидно-брадикинетичните. Пациенти лекувани с по-

високи дози леводопа от самото начало, развиват по-бързо усложнения. Тежестта на симптомите се засилва с времето. Нарушава се самообслужването на болните, те изискват грижи от страна на близките си, по-младите и работещи пациенти често не могат да се справят със служебните си задължения. Напускат или биват освобождавани от работа. Това довежда до поява на депресивна симптоматика или влошаване на съществуваща такава, което неминуемо води до влошено качество на живот.

Вторият етап от развитие на заболяването е **късната Паркинсонова болест**. След 7-8 години от началото на първите симптоми, пациентите навлизат във фаза на късна (усложнена) ПБ. Това разбира се е строго индивидуално и при различните болни периодът може да е различно дълъг. По литературни данни след около 10-14 години пациентът стига до инвалидна количка или се приковава на легло, но разбира се това е индивидуално. В нашата практика в МБАЛНП “Св. Наум” сме наблюдавали пациенти с над 20-годишна давност на заболяването и възможност за самостоятелни движения и самообслужване. За късна ПБ се говори, когато има поява на двигателни усложнения-двигателни флукутации и дискинезии. Сред най-значимите фактори за появата им са дълготрайно приложение на леводопа и високи дози от медикамента. Счита се, че двигателните флукутации са свързани с естествената прогресия и ход на заболяването, докато дискинезиите често са свързани с употребата на леводопа и се изявяват като страничен ефект от лечението (100,294) Механизмите, свързани с появата им, са дегенерацията на допаминергичните неврони, нарушена складираща способност с ниски нива на стриарния допамин, пулсионно освобождаване на внесения чрез медикамента допамин, глутаматергична свръхактивност с ексцитотоксичен ефект върху невроните (52,58,146). Стеснява се т.нар.”терапевтичен прозорец”, в който действа леводопа и са нужни по-високи дози за постигане на оптимално повлияване на паркинсоновите симптоми. Същевременно се намалява прагът за поява на дискинезии и дори при прием на ниски дози леводопа се постига кинезигенен ефект. Пациентът е поставен пред избора да бъде подвижен с дискинезии, или да бъде скован и неподвижен, но без наличие на дискинезии. Повечето от тях предпочитат първия вариант.

В ретроспективното проучване CALM-PD се съобщава за поява на двигателни флукутации в 12% до 60% и на дискинезии от 8% до 64% след 4 до 6 години от старта на лечение с леводопа при анализ на информацията от няколко източника. В същото проучване са изследвани 189 пациента с късна ПБ и е отбелязано, че 62,8% от тях получават двигателни флукутации; 12,2% дискинезии. От общия брой 2% развиват двигателни флукутации преди появата на дискинезии, 17,5%- дискинезии преди двигателните

флуктуации, докато 14% развиват и двете по едно и също време (125).

Към **двигателните флуктуации** спадат феноменът на изчерпване (“wearing off”), забавена реакция на действие на леводопа (“delayed on”), липсваща реакция (“no on”), феномен на включване-изключване (“on-off” феномени), феноменът на замръзване (“freezing”), kinesia paradoxa и др.

- Феномен на изчерпване (wearing off)- най-ранното и най-често усложнение на ПБ (14,182), което според някои проучвания може да се изяви дори след 2-3 години от започнатата терапия с леводопа при около 50% от пациентите (246,302). Представлява изчерпване на единичната доза леводопа преди приемане на следващата. Феноменът на изчерпване се характеризира със скъсен бърз отговор на леводопа, който се причинява от промяна на фармакодинамиката на леводопа на синаптично ниво, капацитетът за пресинаптично складиране на допамин от стриарните допаминергични неврони и ролята им да буферират синаптичната трансмисия (304,307). С прогресията на заболяването, процесът на складиране и буферизиране се нарушава и отговорът към леводопа започва да зависи изцяло от концентрацията на външно внесена леводопа (228). Разбира се, в целия механизъм на процеса участват и някои промени на постсинаптичната мембрана. Ако първоначално приемът на леводопа е бил трикратен, на 6-часов интервал, то постепенно с времето този интервал се скъсява и пациентът получава отново паркинсоновите симптоми преди да е дошло времето за следващ прием на таблетката. Премахва се на 4,5,6-кратен прием, съответно през 3-4 часов интервал (346). Понякога пациентите самоволно достигат до прием на медикамента на всеки 30 минути-1 час като по този начин сами създават своеобразна постоянна плазмена концентрация на леводопа. Променя се фармакодинамичният отговор и резултатът е стесняване на т.нар. “терапевтичен прозорец” (195). Двигателните флуктуации могат до известна степен да бъдат контролирани чрез повишаване на дневната доза леводопа и по този начин да се удължи “on”-периодът, но с риск от поява на дискинезии. Другият вариант е да се дават по-ниски дози леводопа, на по-кратък интервал между отделните приеми, с редуциране на дискинезиите (123). Появата на wearing-off довежда до значителна инвалидизация и влошаване на качеството на живот при пациенти с късна ПБ (13).
- Забавена реакция на леводопа (delayed on)- ако първоначално отговорът се е постигал за 30-40 мин, с времето този интервал се удължава на 60-90 минути. Това е свързано с резорбцията на леводопа, гастро-интестиналния мотилитет, прием на

храна с по-високо съдържание на белтъци. Обикновено се наблюдава в следобедните часове, след по-обилно нахранване на обяд.

- Липса на отговор (no on)- понякога изобщо не се получава ефект от приема на леводопа и пациентът остава скован. Ако пациентът остане по-дълго в това положение, се говори за акинетична криза. Тя може да бъде доста опасна, защото е свързана с изразени паркинсонови симптоми, акинезия и дисфагия. Може да се провокира от инфекции, травма, стрес, хирургична манипулация и др. Болният трябва своевременно да бъде изваден от тази криза, в противен случай могат да настъпят фатални последици.
- Феномен на включване и изключване (on-off phenomenon)- представлява внезапна промяна (флуктуация) в състоянието, настъпваща за минути, несвързана с приема на леводопа. Пациентът внезапно получава влошаване и изпада в off- период, преди да се е изчерпал ефектът от единичната доза и да е дошло времето за следващ прием. Много по-рядко болният може да получи подобрене докато е в off- период. Под on- период се разбира времето, в което пациентът е добре и без изразени паркинсонови симптоми. Off- периодът се характеризира с влошена симптоматика и слаб отговор от леводопа. С напредване на заболяването off-периодите могат да заемат над 50% от будното време през деня.
- Феномен на замръзване (freezing phenomenon)- доста често възникващ и инвалидизиращ симптом. Появява се при опит на пациента да тръгне или по време на ходене. Пациентите го обясняват като “залепване” на краката за пода, “оловни крака”, “железни ботуши”. Продължава от секунди до минути. Може да се наблюдава както в off-, така и в on-фаза. В такива случаи пациентите често падат, особено при опит да тръгнат едновременно с двата крака напред.
- Kinesia paradoxa- представлява обратното явление на феномена на замръзване. Характеризира се с внезапни и краткотрайни периоди на подвижност, несвързани с прием на лекарства за ПБ.

Дискинезиите представляват неволеви, неритмични, в повечето случаи хореиформни движения, които могат да обхванат крайниците, главата, тялото или да са генерализирани (70,72). Могат да бъдат слаби и необезпокояващи пациента, ненарушаващи движенията му и позволяващи извършване на ежедневни дейности. В английската литература се наричат non-troublesome. Могат да бъдат и много изразени, да се проявяват като балистични движения или да представляват хиперкинетична буря. Те силно смущават движенията и походката, често водят до наранявания на пациентите,

значително влошават ежедневните дейности и качеството им на живот. Наричат се обезпокоителни или *troublesome*. Освен това дискинезиите могат да бъдат разделени още на предвидими и непредвидими. Около 50% от пациентите с ПБ получават дискинезии до 5-та година след започване на лечение с леводопа (13). В патогенезата на дискинезиите освен приема на леводопа, важна роля играе дегенерацията на допаминергичните неврони (99,243). Женският пол и по-нисък *body mass index* са предпоставка за развитие на дискинезии. Възрастта на поява на заболяването е пряко свързана с възникването на дискинезии (163). Пет години след започване на леводопа терапията, рискът за поява на дискинезии при пациенти на възраст 40-49 години е около 70%, спада на 42% за възрастовия интервал 50-59, 33% при 60-69 години и е 24% при 70-79 годишните (261). По-голяма е вероятността за развитие на дискинезии при пациенти с ригидно-брадикинетична форма, отколкото при тези с треморна форма (353).

Според времето на изявата се разделят на:

- Дискинезии в пиковата доза на леводопа (*peak of dose dyskinesia*)- появява се по време на най-силния ефект на леводопа, когато плазмената ѝ концентрация е най-висока. Имат предимно хореиформен характер.
- Дистония в периода на изчерпване- представлява контракции на мускули агонисти и антагонисти в една или повече части на тялото, характеризиращи се с бавни, извиващи движения. Появява се, когато концентрацията на леводопа е най-ниска, в *off*- периода или рано сутрин, като сутрешна дистония. Сутрешната дистония обикновено е в долния крайник, с болезнено извиване на стъпалото или пръстите, схващане на подбедрицата (100).
- Двухазна дискинезия- появява се при покачване и спадане на плазмената концентрация на леводопа, обратно на дискинезията в пика на дозата. С достигане на стабилна концентрация и плато, дискинезията намалява или изчезва, след което при изчерпване на ефекта от леводопа, отново се появява. Двухазните дискинезии са също болезнени и се понасят мъчително от пациентите. Характерно за тях е трудното им повлияване от прием на леводопа. Обратно на логиката, те се повлияват при повишаване на количеството на леводопа. Интересен факт е, че пациентът може да има дискинезия в едната половина на тялото и паркинсонова симптоматика (ригидност) в другата. Дискинезиите винаги са по-изразени в по-засегнатите крайници.
- Дискинезии, които не могат да се класифицират

Терминална фаза на Паркинсонова болест

Това е третият, последен стадий от развитието на ПБ. След период на развитие от 14-15 години, пациентите трайно се инвалидизират, приковават се към легло или инвалидна количка, имат тежки дискинезии или са с изразена ригидност. Стандартните медикаменти в оптимални дози престават да им действат, те стават изключително зависими от терапията и от грижите на близките си. Често изходът от заболяването е фатален поради залежаването и усложнение на налични соматични заболявания или фрактури при падания.

7. Усложнения от страна на автономната нервна система

В повечето случаи се отдава по-голямо значение на моторните симптоми, но нарушенията на автономната нервна система често са доста инвалидизиращи за пациента. Към тях спадат констипация, уринарни и сексуални нарушения, ортостатична хипотония, нарушения в терморегулацията, болкови синдроми и др.

7.1. Запекът е един от най-честите симптоми (27% до 52%) (61), който може да се появи сравнително рано в клиничната картина на ПБ, като понякога може да е предшестваш паркинсоновата симптоматика (10). От една страна се дължи на смутен мотилитет на гастро-интестиналния тракт и затруднено изпражнение на стомах и тънки черва. От друга страна е големият прием на медикаменти във високи дози. В основата му се намират увреждания на централната и периферна допаминергична инервация на колона (300). Физически упражнения, по-голям прием на фибри и повишен прием на вода могат да спомогнат за подобряване на дефекацията (351).

7.2. Уринарни нарушения- от 35% до 65% от паркинсоново болните страдат от уринарни нарушения (61). Те се изразяват в никтурия, полакиурия, позиви за често уриниране или задръжка на урина. Най-честите се дължат на хиперактивност на детрузора. Също така може да се наблюдава затруднено изпражнение на пикочния мехур поради нарушена контракция или сфинктерна дисфункция като резултат от брадикинезията (348). Леводопа може да подобри изпраждането на мехура, но няма добър ефект върху уринирането по тип “спешност” и детрузорната хиперактивност (327). Никтурията е друг сериозен проблем, като се счита, че до 62% от пациентите я развиват. Много характерна е при пациенти с нощна акинезия, които имат проблеми със съня (184).

7.3. Към сексуалните нарушения в най-голяма степен спадат нарушено либидо, импотентност, нарушение в еякулацията, загуба на лубрикация, трудно достигане до

оргазъм. Могат да възникнат в 19% до 34%. Могат да се дължат на загуба на централни и постганглионарни симпатикови неврони (61). Наблюдава се и обратният ефект-хиперсексуалност от употреба на допаминови агонисти (157).

7.4. Ортостатичната хипотония се дължи на нарушена вазоконстрикция и намален симпатиков тонус. Получава се загуба на натрий, намален съдов обем и анемия. Представлява спадане с 20 mmHg на систолното и/или 10 mmHg на диастолното налягане при измерване три минути след изправяне от легнало или седнало положение. Ранната поява на ортостатична хипотония в хода на паркинсонова симптоматика изключва диагнозата идиопатична ПБ и насочва към Мултисистемна атрофия. Състоянието може да се преодолее чрез прилагане на абдоминални компреси, компресиращи чорапи, фрагментиране на храненията, повишен прием на течности, увеличен прием на сол. Могат да се прилагат fludrocortisone, midodrine, droxidopa. Ако ортостатичната хипотония е много изразена или ако допаминергичните медикаменти не се толерират добре, приемът им може да бъде намален (245).

7.5. Нарушенията в терморегулацията се дължат на смущения в допаминергичните системи. Изразяват се в абнормни усещания за топло и студено, прекомерно изпотяване, често се появяват по време на off- фазата и са неприятни за пациентите.

Често срещани са и сетивните нарушения изразяващи се в болкови синдроми, парестезии, дизестезии, чувство за парене и тръпнене на стъпалата, болезнени схващания на подбедриците.

7.6. Дисфагията е друг често срещан немоторен симптом, който се появява главно през off-фазите. Нарушено е дъвченето и гълтането на твърда храна поради засягане на орофарингеалните мускули и смутен мотилитет. Пациентите събират слюнка в устата, затрудненото преглъщане е предпоставка за задавяне и аспирация. Особено изразено и опасно е това по време на т.нар. акинетични кризи, които изискват своевременно лечение с Madopar dispersible 125 mg, разтворен в 100 ml вода, ако е възможно гълтането или Amantadine sulfat под формата на интравенозна инфузия.

Също така могат да се наблюдават себорея, кератит и блефарит.

Наред с флукуациите на двигателните симптоми, при немоторните симптоми също могат да се наблюдават флукуации. Те могат да се изразяват в тревожност, синдром на неспокойните крака, честа смяна на настроението, уринарни смущения, хиперхидроза, умора, нарушения в съня (27,33).

7.7. Когнитивни нарушения- често пациентите с ПБ развиват дементни прояви в по-ранен или късен етап от заболяването (125,136,153). Симптомите могат да варират от едва

доловими, през лек когнитивен дефицит до изразена деменция. Някои от рисковите фактори за възникване на нарушения са лечение с антихолинестеразни медикаменти, напреднала възраст при поява на ПБ, дълга прогресия на заболяването, наличие на халюцинации. Деменцията при ПБ е свързана с флукуация на вниманието, нарушени ексекутивни функции, нарушение в пространствената ориентация и някои психиатрични симптоми (153).

7.8. Невропсихиатрични оплаквания- при паркинсоново болни могат да се наблюдават психотични състояния със зрителни халюцинации, делюзии, налудни идеи и мисли. Могат да бъдат различно изразени- от бенигнени и незастрашаващи до обезпокоителни за пациента и близките. При поява на такива оплаквания първо се спират антихолинергичните медикаменти, след това амантадините, допаминовите агонисти и се остава на ниски ефективни дози леводопа. При необходимост могат да се използват антипсихотици- clozapine и quetiapine. Приложението на първия може да доведе до развитие на агранулоцитоза, поради което се налага периодично изследване на кръв (86).

7.9. Болкови синдроми- За първи път Goetz и съавтори през 1986 свързват болковите симптоми с “off”-периодите и изразена скованост (119). Те изследвали 95 пациента, 46% от които се оплакали от някакви болки. Съществуват няколко класификации на болковите синдроми, но широко се използва тази на Ford, която разделя болката в следните категории- мускулоскелетна, радикулерна, свързана с дистония, акатизия и централна невропатна болка, която е най-често срещана (105,106).

8. *Терапия на Паркинсоновата болест*

8.1. Лечение с леводопа

Леводопа представлява най-надеждният медикамент за лечение както на ранна, така и на късна ПБ. Счита се за “златен стандарт” в терапията (Olanow, CW). Леводопа притежава кратък плазмен полуживот- 90 мин. Абсорбира се в дуоденум или проксималната част на йеюнуум с помощта на транспортери- големи неутрални аминокиселини (168).

Пероралното приложение и краткият плазмен полуживот налагат приложението на леводопа да става на трикратен прием в ранните фази на ПБ, а с напредване на заболяването и нуждата от по-голямо количество от медикамента и по-чест прием- на 4,5,6-кратно приложение. Това води до поява на пикове и спадове в плазмената концентрация на леводопа и пулсионно стимулиране на допаминергичните рецептори, а от там и до поява на двигателни флукуации и дискинезии (41,57,144). От друга страна-

смутеният гастроинтестинален мотилитет при паркинсоново болни, забавеното изпразване на стомаха, конкуренцията с други аминокиселини от храната, също води до спадане на плазмената концентрация и влошен терапевтичен ефект (204,216,218,219,220,274).

Леводопа трябва да претърпи конверсия до допамин, за да може да се използва от нигростриарните рецептори. Леводопа е много неустойчива, попаднала в човешкия организъм. Метаболизирането ѝ се осъществява от ензим допадекарбоксилаза, като практически само около 30% достигат системното кръвообращение (67,236). След това чрез активен транспорт се пренася до мозъка, където се превръща в допамин. За превенция на нейното периферно разграждане, тя е комбинирана с допадекарбоксилазен инхибитор (carbidopa или benserazide), който подпомага по-голямо количество на допамин достигащо до мозъка (67,171). По този начин се увеличава трикратно бионаличността на леводопа и се намаляват някои гастроинтестинални и кардиоваскуларни странични ефекти (67). Леводопа се метаболизира и от друг ензим: катехол-орто-метилтрансфераза (COMT) до 3-OMD (3-orthomethyldopa) чрез трансфер на 1 метилова група от съединението S-adenosylmethionine (SAM) до леводопа (200). Това се случва на ниво кръв, периферни тъкани и нигростриарни неврони (202). Тази реакция е част от цикъла на метилиране на леводопа до допамин, при който се отделят различни разпадни продукти от конверсията на субстрата и се влагат витамини от група В и Фолиева киселина като кофактори (196). Превръщането на леводопа в 3-OMD е съпроводено с отделяне на хомоцистеин, който след това претърпява конверсия до аминокиселината метионин чрез обратимо метилиране или до цистеин чрез необратимо сулфуриране (199). Леводопа служи като коензим в производството на метионин (256). Цистеинът има цитотоксичен ефект върху невроните и съдовите ендотелни клетки. В клинично проучване с 30 пациента с ПБ се взима кръвна проба 1 час след изпиване на 1 таблетка levodopa/carbidopa. Отчетени са високи нива на цистеин при 18 пациента, при които има и изходно повишени стойности на хомоцистеин над $15 \mu\text{mol/l}$ (202).

Нивото на хомоцистеин при дълготрайна употреба на леводопа е повишено с 30-80% повече в сравнение с пациенти, неприемащи леводопа и здрави контроли (197). Нивото на тоталния хомоцистеин не трябва да превишава $15 \mu\text{mol/l}$. Високите стойности са рисков съдов фактор, водят до съдови промени с възникване на инфаркт на миокарда и инсулти (198,240). Изказана е хипотезата, че хиперхомоцистеинемията засяга нормалната функция на клетките чрез оксидативен стрес, митохондриална дисфункция, загуба на ДНК репарация и глутаматергична ексцитотоксичност (89,322,323). Вит. В12 и фолиева киселина са необходими за превръщането на хомоцистеина в метионин, а вит. В6 спомага

за превръщането на хомоцистеина в цистеин (202,203). При недостиг на тези витамини се стига до развитието на анемичен синдром и полиневропатии, които са най-често от типа на аксонална дегенерация на сетивни и двигателни влакна (80,283). Още от 1992 г. има описани серии от клинични случаи на пациенти с развитие на полиневропатия след дълготрайна или по-краткотрайна употреба на леводопа. Използвани са електрофизиологичното изследване ЕМГ/ЕНГ, изследвани са нива на вит. В12, фолиева киселина, хомоцистеин, метилмалонова киселина, описан е неврологичен статус с нарушение в повърхностната и дълбоката сетивност. Muller и съавтори през 2004 г. изследват 31 пациента на перорален прием на леводопа и 27 здрави контроли. В първата група откриват повишени нива на тотален хомоцистеин и ниски акционни потенциали на *n. suralis*. Toth и съавтори през 2008 и 2010 г. откриват високи нива на хомоцистеин и метилмалонова киселина и предимно аксонен тип увреда на двигателни и сетивни влакна. Саруано и съавтори описват 3 случая на полиневропатия и 2 случая на Гилен-Баре при група от 7 пациента (2010 г). Chovancova (2009), Gondim (2010), Montastruc (2010), Nolano (2011), Rajabally (2011) също описват серии от клинични случаи на пациенти с развит полиневритен синдром след дълготрайна употреба на леводопа (63,120,192,262). Те откриват ниски серумни нива на вит. В12, фолиева киселина, повишени нива на хомоцистеин и метилмалонова киселина, предимно аксонен тип увреда на нервните влакна (63,120,192,262). За това е много важно да бъдат изследвани серумните нива на витамини и хомоцистеин, особено при пациенти с дългогодишно приложение на леводопа във високи дози (197,322). Особено внимание трябва да се обърне на *body mass index*, хранителен статус, малабсорбционен синдром, употреба на други медикаменти. Препоръчително е изследване на нивата на витамините и провеждане на ЕМГ преди започване на терапията и след известен период от започване на лечението с леводопа. Сравнена по ефективност на приложение с останалите антипаркинсонови медикаменти, леводопа показва най-голямо подобрене на моторните симптоми, потвърдено чрез скалите на UPDRS. Леводопа е предпочитаната терапия при пациенти над 65 годишна възраст (56).

Най-честите странични ефекти от лечението с леводопа са гадене, леводопа индуцирани дискинезии, феномен на изчерпване *wearing-off*, *on-off* феномени, халюцинации, ортостатична хипотония, нарушения на съня (285). В 9-месечното клинично проучване *Elldopa*, 13% от пациентите на висока доза (600 mg/дневно) леводопа получават дискинезии, сравнено с 3% за тези с по-ниска доза (150 mg/дневно) (100).

Редуцирането на леводопа при развити дискинезии може да намали силата им, но това води до нарастване на продължителността на off-фазата (265).

8.2. Лечение с леводопа с контролирано освобождаване

Наблюдават се два представителя в групата: levodopa/carbidopa (Madopar HBS) и levodopa/benserazide (Sinemet CR, Sinepar). Счита се, че приложението им осигурява постоянна плазмена концентрация поради бавното им освобождаване, сравнено с приема на стандартна леводопа, при която се наблюдават пикове и спадове. Недостатък е по-ниската им бионаличност поради което трябва да се прилагат в по-висока доза с 30-50%. Приложението на ниска доза може да доведе до изява на концентрация, която не достига терапевтичния прозорец и съответно не повлиява паркинсоновата симптоматика. Ефектът на медикамента настъпва до 60-90 мин. след прием и не може да се отчете така отчетливо подобрение както след прием на стандартна леводопа. Ако се прилага в сутрешните часове, е добре да бъде едновременно със 125 mg разтворима бързодействаща форма или ½ tb от стандартна леводопа. Според българския консенсус за диагностика и лечение на ПБ, леводопа с контролирано освобождаване се прилага като последен прием късно вечерта за предотвратяване на нощна и сутрешна акинезия. Не се използва като стандартна терапия през деня.

8.3. Лечение с дисперсна форма на леводопа

Представява 125 mg таблетка levodopa/benserazide с бързо настъпващ ефект след 20-25 мин. Една таблетка се разтваря в 100 ml вода и помага за преодоляване на периоди с акинезия, акинетични кризи, нарушения в гълтането, периоди на замръзване. Може да бъде част от стандартната терапия с прием в ранните сутрешни часове или да се приема инцидентно при нужда.

8.4. Лечение с допаминови агонисти

Допаминовите агонисти (ДА) са второто по ефективност лекарствено средство за лечение на ПБ. Те действат директно върху постсинаптичната мембрана на допаминергичните рецептори, като не претърпяват метаболизиране- не произвеждат токсични метаболити и не водят до клетъчна екситотоксичност (12,48). В ранните етапи на заболяването се използват като монотерапия, особено при млади пациенти, тъй като по данни от клинични проучвания е установено, че имат антиоксидантен и антиапоптоичен ефект (137,263,309).

ДА могат да се използват и като съпътстваща терапия с леводопа, като по този начин се избягва повишаване дозата на леводопа и се забавя появата на странични ефекти (250). Добавянето на ДА позволява 20-30% редукция в дозата на леводопа (48). Счита се,

че притежават и антидепресивен ефект. По данни от няколко клинични проучвания, като допълнителна терапия към леводопа, допамининовите агонисти намаляват продължителността на “off”-периода с 1,1-1,5 часа/дневно (237). Продължителното използване на някои от допамининовите агонисти намалява риска от развитие на дискинезии по данни на Rascol и Hollowel (137,263).

Към ДА спадат pramipexole, ropinirole, cabergoline, rotigotine, amorphine. Разделят се на две групи- ерготаминови и неерготаминови. Поради по-изразени странични ефекти на ерготаминовите ДА, те вече почти не се използват при лечението на ПБ. Често срещаните се странични ефекти в групата са сънливост, отоци на подбедриците, когнитивни нарушения, халюцинации. Повечето ДА имат трикратен прием на приложение, като лечението се започва с постепенно титриране с по-ниски дози. Съществуват форми с контролирано освобождаване за еднократно приложение. Много удобно е приложението на ropinirole под формата на лепенки за трансдермално приложение (126,213). По данни на Rascol и съавтори от 2000 г., приложението на ropinirole като начална терапия за лечение на ПБ, показва редуция във възможността за поява на дискинезии за период до 5 години (264,265). Същите резултати получават Watts и съавтори през 2010 г. В по-скорошното проучване RECOVER се отчита, че добавянето на ropinirole под формата на трансдермална лепенка за 24 часа, подобрява сутрешната дистония, умората, смяната на настроенятия, смущенията в съня (324). Преди години в България също е имало такава форма на приложение.

8.5. Усложнения на терапията с леводопа и допамининови агонисти

Приложението на леводопа се смята за златен стандарт в лечението на Паркинсоновата болест, но за съжаление както при повечето медикаменти и тя има странични ефекти след дълготрайно приложение. При по-младите пациенти, при които се е наложило по-ранно включване на леводопа, тези странични ефекти се появяват сравнително по-рано в хода на заболяването и са с по-голяма тежест в сравнение с по-възрастните пациенти и тези, при които стартирането на леводопа е отложено във времето. По данни от клинични проучвания, при 70% от младите пациенти могат да се извият двигателни усложнения до 3-4 години след началото на заболяването (160,239,285). Допамининовите агонисти могат като независим фактор или в комбинация с леводопа да доведат до поява или засилване на страничните ефекти.

Най-честите усложнения могат да бъдат разделени в три групи:

- wearing off
- леводопа индуцирани дискинезии

- нарушение в контрола на импулсите

За феномена на изчерпване вече беше коментирано. Леводопа индуцираните дискинезии представляват неволеви, безцелни, нерегулярни движения, най-често хореоподобни, които могат да обхващат крайниците, трункуса, главата, лицевата мускулатура (124). В зависимост от степента на изразеност могат да се поделят на необезпокоителни (non-troublesome) и обезпокоителни (troublesome). Понякога дискинезиите могат значително да нарушат ежедневните дейности на пациентите, да доведат до нараняване, загуба на тегло, дискомфорт, изолиране от социалния живот поради страх и неудобство от погледите на хората, присмех и подигравки. Това значително може да наруши психичния статус на пациентите и да доведе до поява или обостряне на депресия.

Към групата с нарушение в контрола на импулсите се отнасят хиперсексуалност, патологично влечение към хазарта, обсесивно пазаруване, интернет зависимост и прекомерно хранене. Тези отклонения в поведението значително могат да нарушат нормалния ритъм на живот, да доведат до финансови загуби, разводи (39,47,75,88,257,337,338). Появява се т.нар. “punding”, който представлява комплекс от стереотипни и повторяеми движения, най-често без особен смисъл: събиране, аранжиране, сглобяване, разглобяване, които заемат значителна част от ежедневието на пациентите и те често забравят за есенциални дейности- хранене, сън и др. Пациентите могат да станат раздразнителни, ако бъдат прекъснати в “процеса си на работа”.

Обяснението за патогенезата и появата на страничните ефекти, се крие в природата на базалните ганглии и тригерирането на промени на молекулно ниво в различните невротрансмитерни системи. Допаминергичната свръхстимулация, нарушеното складиране на допамин в пресинаптични везикули, пулсионното стимулиране на допаминергичните рецептори и промяна в пластичността им, води до свръхактивация на моторната кора и изява на хиперкинетичен синдром. Активира се директният път на екстрапирамидната система, който доминира над индиректния.

Мъжкият пол, анамнеза за предишни зависимости, фамилна анамнеза за зависимости или психиатрични заболявания като биполярно разстройство или мания, са свързани с възможността за поява на нарушение в контрола на импулсите (149,338,341).

В своето проучване Jaakkola и съавтори изследват 290 паркинсоново болни пациента от Финландия, използвайки въпросник за обсесивно-компулсивни разстройства при ПБ и финландска версия на Symptoms checklist 90. Те намират, че 108 пациента имат нарушение на контрола на импулсите или други психиатрични нарушения като

тревожност, мания, обсеся. Това е свързано с приема на допаминови агонисти, антихолинергични медикаменти и амантадин (143).

Подобно на горните изследователи, Callesen и съавтори изследват 490 датски пациента и стигат до заключението, че 36% от изследваните пациенти имат компулсивно разстройство или нарушение в контрола на импулсите. 23% от тях притежават повече от един симптом. Засегнатите индивиди са предимно млади мъже, с дълга продължителност на заболяването, на високи дози допаминергични медикаменти. Тези пациенти имат и по-висок риск от развитие на депресия (54).

Синдром на допамина дисрегулация- характеризира се с повишен прием на леводопа с цел подобряване на двигателната дейност. С течение на времето и напредване на заболяването, пациентите развиват нуждата от почти непрекъснат прием на таблетки, като могат да достигнат до над 10 приема за денонощие през 1-2 часа (118). По данни от клинични проучвания, тази своеобразна “зависимост” обхваща около 4% от паркинсоново болните (225). Среща се по-често при пациенти, при които назад във времето е имало някаква зависимост, например алкохолна, по-импулсивни натури или с развито нарушение в контрола на импулсите (97). Пациентите споделят, че основната мотивация, която ги тласка към тази зависимост е, “непрекъснатият страх” от “off”-периодите (96).

8.6. Лечение с MAO-B инхибитори

MAO-B инхибиторите са група медикаменти, които участват в блокирането на ензима моноаминооксидаза-B, участващ в метаболизирането на допамина. Има два представителя- selegiline (Jumex) и rasagiline (Azilect). Те се използват като монотерапия в ранната фаза на ПБ или като допълнителна терапия в по-късните фази (169). MAO-B инхибиторите притежават по-слаб ефект върху двигателните симптоми в сравнение с леводопа и допамините агонисти. Те допринасят за забавяне включването на леводопа към терапията. Selegiline има двукратен прием, а rasagiline енократен. Данни от преклинични проучвания допускат, че MAO-B инхибиторите могат да имат невропротективен ефект (128). Selegiline е първият MAO-B инхибитор одобрен за употреба през 1996 г. Дневна дозировка от 10 mg води до подобрене с 3 точки на общата скала UPDRS и с 1,7 точки на моторната част след 3- месечна употреба (247). Високи дози selegiline трябва да бъдат избягвани, тъй като той взема участие и като MAO-A инхибитор и биха могли да се получат хипертензивни кризи при едновременен прием с хранителни продукти, съдържащи тирамин. Смята се, че rasagiline има по-мощен ефект от selegiline и оказва добър ефект върху двигателните нарушения, използван като монотерапия. Добавен като допълнителна терапия към леводопа, rasagiline спомага за намаляване на времето в

“off”- период (306). Счита се също така, че притежава антидепресивен ефект. В клинично проучване за употребата му в ранните етапи на ПБ при млади пациенти се отбелязва, че три години след употребата му те имат по-ниска обща оценка по UPDRS и по-бавна прогресия на ПБ (354). Две големи клинични проучвания- PRESTO и LARGO показват високата му ефективност в лечението на wearing-off, има сигнификантна редукция на “off”-периода и удължаване на “on”-периода (248,264). Клиничното проучване ADAGIO отчита странични ефекти от прием на rasagiline. Едната група пациенти се лекува с плацебо медикамент, а другата с 1-2 mg rasagiline дневно. Не се открива сигнификантна разлика в страничните ефекти между двете групи пациенти (234).

Базирайки се на продължението на клиничното проучване TEMPO, могат да се направят изводи за модифициращия ход на болестта ефект на rasagiline след дълготрайна употреба (127).

8.7. Лечение с СОМТ-инхибитори

Както по-горе стана ясно, СОМТ- инхибиторите предпазват периферното разграждане на леводопа до 3-ОМД от ензима катехол-орто-метилтрансфераза. Медикаментите, които имат в състава си този инхибитор, могат да се използват както през ранните, така и през късните етапи на лечение на Паркинсоновата болест като допълнителна терапия. Приложението на СОМТ-инхибитор към леводопа увеличава ефекта на всяка таблетка с приблизително 30%. Могат да бъдат както мономедикамент (Comtan), но заедно с леводопа, както и в състава на комбинирани препарати (Stalevo). Към тази група спадат entacapone (периферен СОМТ инхибитор) и tolcapone - периферен и централен СОМТ инхибитор). В България единствено разрешен за употреба е първият медикамент. При едновременната употреба с леводопа се наблюдава увеличение на “on” периода и намаляване на “off” периода (129). Чрез стабилизиране на плазмената леводопа концентрация, СОМТ инхибиторите допринасят за по-продължително стимулиране на допаминергичните рецептори, което практически може да доведе до редукция на двигателните усложнения (98,144).

При едновременна употреба с леводопа, Entacapone показва положителен ефект по отношение подобряване качеството на живот, ежедневните дейности, повишава “on”-периода и намалява “off”- периода при пациенти с двигателни флукуации (121,148). При сравняване на приложението на Madopar/Sinemet като монотерапия и Stalevo като монотерапия, се счита, че употребата на последния води до значително подобрение на немоторните симптоми депресия, взаимоотношения, комуникация (114). В клиничното проучване STRIDE-PD на Stocchi и съавтори се изследва ефектът на entacapone добавен

към леводопа върху развитието на дискинезии. Пациентите получаващи леводопа+entacapone на всеки 3,5 часа, имат повишен риск от развитие на дискинезии в сравнение с контролната група. Това е особено изразено, ако пациентите са от мъжки пол, под 65-годишна възраст, с телесно тегло над 75 кг (308).

При направена литературна справка за употребата на tolcapone има данни, че могат да се получат някои сериозни странични ефекти като токсичен хепатит, рабдомиолиза и подобен на невролептичен малигнен синдром (21,150). Това се отнася за пациенти с мутация в UDP-glucuronosyltransferase 1A9 ген, което води до дефект в глюкуроновата активност (183). За това при употребата му се налага периодичен контрол на чернодробни ензими.

8.8. N-methyl-D-aspartate рецепторни антагонисти (амантадини)

NMDA рецепторните антагонисти намаляват количеството на глутамата, който води до прогресия на невродегенерацията при ПБ чрез механизмите на клетъчната екситотоксичност (92) Според последния консенсус за лечение на ПБ в България, амантадините се използват в късната фаза на ПБ като допълваща леводопа терапия. Доказано е, че имат положителен ефект върху намаляването на дискинезиите, подобряват апатията и умората (74,241,319,349). В мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване на Sawada и съавтори, се отбелязва подобрение с 64% на дискинезиите в сравнение с 16% при контролна група с плацебо (284). Амантадин е също така ефективен при феномен на “замръзване” при пациенти с напреднала ПБ. В друго рандомизирано, двойно-заслепено, плацебо-контролирано клинично проучване с 19 пациента, приложението на амантадин редуцира продължителността на дискинезиите (74). В подобно проучване AMANDYSK с 57 пациента на лечение с амантадин, се отбеляват сходни данни. Тези, които са преминали на плацебо, показват влошаване на дискинезиите потвърдено с въпроси 32 и 33 от UPDRS и влошаване на резултата от Abnormal involuntary movement scale (241). В рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания се доказва подобрение на “freezing” феномена и подобряване на походката след интравенозно приложение на амантадин (166). Няколко проучвания допускат, че амантадин може да притежава невропротективен ефект. Лекарството предпазва култури от мозък на плъх от MPP(+) или липополизахариди. Това вероятно се дължи на инхибирането на микроглиални проинфламаторни фактори или индуцира експресията на GDNF в астроглията, но все още няма категорични данни (242).

8.9. Антихолинергични медикаменти

През последните години употребата на антихолинергични медикаменти е ограничена. Използват се предимно при треморни форми на ПБ при пациенти до 60 години, поради риск от развитие на странични ефекти (190,235). Към основните странични ефекти спадат сухота в устата, тахикардия, ретенция на урина, развитие на зрителни халюцинации, психози, когнитивни нарушения и др. (152,278). Те са първата група медикаменти, която се изключва при възникване на странични реакции при паркинсоново болни. В редица клинични проучвания е установено, че антихолинергичните медикаменти имат същата ефективност по отношение на тремора както допаминовите агонисти, но слаб по отношение на ригидност и брадикинеза (293). Като основен представител на групата, който се намира и на българския пазар, е Akineton.

Според международни консенсуси и Български консенсус за диагностика и лечение на Паркинсоновата болест, в началните етапи на ПБ се започва лечение с MAO-B инхибитори и допаминови агонисти. Това важи особено за по-младите пациенти. Стремехът е включването на леводопа да се забави във времето с цел превенция на развитието на странични ефекти от лечението (215) и забавяне дегенерацията на допаминергичните рецептори с редукция на нервните терминали чрез пулсионното им стимулиране, смутено обратно захващане с високи дози стриатална екстрацелуларна концентрация (112,296,313). При пациенти до 60 години и при предимно треморна форма на заболяването, може да се включат антихолинергични медикаменти като се внимава за възникване на странични ефекти. С напредване на заболяването и поява на двигателни флукуации, към стандартната терапия с леводопа и допаминови агонисти могат да се добавят СОМТ- инхибитори с цел да се избегне прекомерното повишаване на дозата на леводопа. При поява на дискинезии в съображение влизат амантадините. При поява на сутрешна и нощна акинезия, добра роля играят леводопа медикаментите с контролирано освобождаване, които се дават късно вечер преди лягане. Тяхната цел е да се постигне за по-дълъг интервал от време стабилна плазмена концентрация на леводопа.

Когато пациентът навлезе в късна и терминална фаза на ПБ, съществуват три варианта за лечение- приложение на леводопа/карбидопа интестинален гел, апоморфинова помпа и дълбока мозъчна стимулация. И трите метода на лечение са световно признати, използват се от много години и са показали висока ефективност в повлияването както на моторните, така и на немоторните симптоми. Съществуват и други методи за лечение на късна ПБ- трансплантация на стволови клетки и генна терапия чрез векторни молекули, които все още са във фаза на клинични изпитвания и няма голям опит относно ефикасност и безопасност за пациента. Още през 1979 г. е съобщено, че графт от фетална

мезенцефална тъкан е бил имплантиран в мозъци на плъхове с очакването за подобрене на паркинсонова симптоматика (40,251). След това в по-късните години са започнали опити с присаждане на тъкан от мозък на човешки фетуси, но това е довело до дилемата за етичните и морални аспекти от използването на абортирани фетуси и не по-малко важният въпрос- дали изобщо има подобрене от цялата процедура. При сравняване на отделни резултати през годините, данните са противоречиви (109,173,238). Но въпреки това се стига до едно важно откритие- при трансплантация на стволови клетки е установено, че те имат регенеративни способности в реципиента- оцеляват, делят се и изграждат функционални връзки. Доказателствата, че дегенеративните процеси обхващат както собствените допаминергични неврони, така и трансплантираните неврони, насочва към хипотезата, че ПБ е прионово заболяване (172).

Генната терапия се базира на апликацията на вирусни векторни молекули, които пренасят невротрансмитер-продуциращи ензими като глутаматергична декарбоксилаза в substantia nigra или допамин-синтетаза в putamen. За целта се използват аденовируси или лентивируси като векторни молекули (AV-210, CERE-120, AAV2-NEURTURIN, NLX-P101 и други) (34,35,64,170). Резултатите са все още незадоволителни, във фаза на клинични проучвания. Учените са изправени пред предизвикателството да усъвършенстват тази методика и защо не тя да се превърне един ден в успешен метод за справяне с невродегенеративните заболявания и в частност с ПБ.

Терапевтичен алгоритъм за лечение с перорални медикаменти според стадия на заболяване и симптомите: пациентите могат да бъдат разделени на две групи: пациенти с ПБ с ранно начало и пациенти с ПБ с късно начало. Като първа линия на лечение при първата група се използват допаминови агонисти, MAO-B инхибитори и евентуално добавяне на леводопа в малки количества. При втората група се използват леводопа, допаминови агонисти, COMT-инхибитори, MAO-B инхибитори.

9. Лечение на късна Паркинсонова болест

9.1. Лечение с Апоморфинова помпа

9.1.1. Общи характеристики

За първи път през 1884 г. Weill пробва лечение с апоморфин при пациенти с хорей и предполага, че то може успешно да се прилага и при ПБ (340). Апоморфинът е открит за първи път през 1869 г. и по-късно е синтезиран чрез морфинова ацидификация при 100 °C (186,243). В средата на 20 – ти век са направени по-задълбочени анализи за качествата и

употребата на апоморфин и са открити силните му антипаркинсонови свойства, което е довело до започване на по-масовото му приложение (72,139,297). Той представлява D1 и D2 допаминов агонист с къс плазмен полуживот от около 45 минути, но бърз ефект в рамките на 5-15 мин. след субкутанно приложение (15,94,207,298,326). Апоморфинът е мастноразтворима молекула, стабилна във воден разтвор под формата на сол апоморфинов хидрохлорид (49). Лесно се окислява в алкална среда, присъствие на кислород и светлина. Затова към молекулата са прибавени други вещества под формата на стабилизатори за протекция от влиянието на външни фактори (175).

Бързият и отчетлив отговор на апоморфина може да се обясни с фармакокинетичните му свойства. След субкутанното му приложение в доза от 15 до 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Ganchev и съавтори откриват, че T_{max} се достига за 7,8 мин. (115). В друго проучване от 1993 г. са приложени по-високи дози апоморфин от 20 до 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ при 20 пациента с ПБ и T_{max} е нарастнало на 16 мин. (209). Апоморфинът притежава кратък плазмен полуживот, което се обяснява с бързото му чернодробно метаболизиране. Бионаличността е близка до 100% при субкутанно приложение (115,209). Апоморфинът не се нуждае от декарбоксилране както леводопа, за да бъде активен. Мастноразтворимостта му позволява бърз и пасивен пренос, неизискващ активен транспорт от преносители или конкуренция с други неутрални аминокиселини както е при леводопа (49). Не се осъществява пресинаптично складиране, той действа на постсинаптичните рецептори. По този начин се осъществява по-физиологично стимулиране на допаминергичните неврони сравнено с пулсионното стимулиране посредством приложението на леводопа (98). Както и при проложението на леводопа, така и при употребата на апоморфин се наблюдава изчерпване на ефекта в края на дозата с поява на двигателни флукуации, особено в следобедните часове. Това може да се обясни с т.нар. постстимулативна хипосензитивност на допаминергичните рецептори (214). Именно за това е започнало приложението на апоморфин под формата на непрекъсната инфузия през деня посредством помпа.

Първите клинични проучвания за ефекта на апоморфин върху двигателните флукуации са проведени през далечната 1950 г. от Schwab и съавтори, а следващите- 20 години по-късно (297). Cotzias и съавтори съобщават за ефикасност по отношение на тремора при субкутанно приложение на апоморфин (71). Braham и съавтори откриват намаляване на тремора в рамките на 1-2 часа при 11 от 15 изследвани пациента при субкутанно приложение на 2 мг апоморфин (44). През 80-те години на 20-ти век апоморфинът е използван под формата на таблетки за орално приложение при 14

пациента. При 7 от тях е показан добър ефект при дози от 160 до 600 мг/дневно. Приложението му е било преустановено поради открита нефротоксичност при всички от изследваните пациенти (71).

В днешно време апоморфин може да се прилага под две форми:

1. инжекционна под формата на писалка както при диабетиците, за rescue therapy и бързо преодоляване на off-фаза
2. форма за продължителна инфузия посредством портативна помпа за лечение на късните стадии на ПБ

При инфузионната терапия посредством помпа се използва apomorphine hydrochloride. Той е под формата на ампули за непосредствено разреждане с физиологичен разтвор (както е в нашата страна) или като готов разреден разтвор за непосредствена употреба (в Западна Европа). Ако вземем първата разновидност, терапията се започва с разреждане на една ампула и е с постепенно титриране. Ефектът от лечението най-често се отчита чрез използване на Treatment response scales. Премедикация на гастроинтестинални странични реакции (гадене, повръщане) се прави с domperidone. След няколко дни се преминава към приложението на 2 ампули като се цели да се достигне оптимална концентрация от 5-6 mg/h при съответна скорост. Всяка сутрин пациентът с помощта на близките си разрежда една или две ампули от лекарственото вещество в 20 cc спринцовка, която се свързва с тънък катетър завършващ с малка игличка. Спринцовката се поставя на помпа, чиято работа се регулира посредством бутони. Удобството при тези помпи е, че са малки на размер и по-леки в сравнение с тази при ЛКИГ. Катетърът се прикрепва за коремната стена чрез убождане с иглата и се стартира лечението. Инфузията обикновено протича за 16 часа през деня. При необходимост може да се осъществи 24-часова инфузия, без да се прекъсва лечението, само се презарежда лекарството. Това спомага за редуциране на нощния "off"-период (269). При по-съвременните помпи могат да се зададат няколко режима за лечение съобразно състоянието и нуждите на пациента. Има възможност и за прилагане на болус доза при необходимост. Лечението е съобразено с останалата перорална антипаркинсонова терапия. По време на титрационния период, с повишаване дозата на апоморфина, следва да се намалят дозите на останалите медикаменти. Целта е дозата на леводопа да се намали с 40-50% спрямо изходното ниво. В България лечението се поема от Здравната каса и е реимбурсирано на 100%. Лечението отново се извършва според критерии на НЗОК, които са подобни на тези при лечение с ЛКИГ.

9.1.2. Клинични проучвания

В редица клинични проучвания е доказан добър ефект по отношение намаляване продължителността на “off”-периода, увеличаване на “on”-периода, добър ефект върху сутрешните дистонии, влияние върху дисфагия, генерализиран болков синдром и др. (60,108,252,255,303). Първите клинични проучвания относно повлияване на “off”-периода на Stibe (1988), Chaudhuri (1988), Pollak (1990), Frankel (1990), Steigert (1992) показват намаляване на часовете в “off”-период съответно от 10,1 ч на 3,8 ч; от 8,3 ч на 1,1 ч; от 6,4 ч на 2,1 ч; от 9,9 ч на 4,5 ч и от 6,2 ч на 2 часа (60,108). Постига се добър ефект и по отношение намаляване на процента дискинезии в “on”-период. Обаче се отбелязва влошаване на двуфазните дискинезии, което в повечето случаи е довело до прекратяване на лечението (44,90).

В проучване на De Gaspari се сравнява ефектът на апоморфин и STN-DBS при пациенти с двигателни флукутации върху когницията и поведението. Отчита се по-добър ефект от инфузионната терапия (76).

При приложението на апоморфин могат да възникнат редица странични ефекти на периферно и централно ниво, както и алергични реакции. От периферните странични реакции с най-голяма честота са гаденето и повръщането, хипотония и брадикардия. Те се получават от стимулирането на D1 рецепторите, които имат миорелаксиращ и вазодилатиращ ефект и D2 рецепторите с възбуден ефект върху парасимпатиковите влакна (180,191,305). Тези странични ефекти могат да се преодолеят чрез премедикация с domperidone, който е допаминов антагонист, в доза 3x10 mg дневно (42). Сред най-честите централни странични ефекти се наблюдават халюцинации, психози, сомнолентност (90,108). Има описани случаи на апоморфин-предизвикана ерекция, вероятно свързана с повишено освобождаване на вазоинтестинален пептид (VIP) (73,303).

Към локалните странични ефекти спадат подкожни нодули на мястото на убождане за прикрепване на катетъра. По данни от клинични проучвания имат дозозависима тежест (60,108). Възникват при голям процент от пациентите (78). Подкожните нодули са предизвикани от еозинофилно възпаление. При подкожно приложение трябва да се спазват правила за асептика, убождането да става дълбоко, а не повърхностно и ежедневно да се сменят пункционните места- областта на корема: ляво/дясно, могат също така да се бодат бедрата, мишниците и перискапуларното пространство (116). При значителната им поява може да се приложи ултразвукова терапия (42). В редки случаи може да се получи некроза или възпаление на кожата около пункционното място. От хематологичните усложнения може да се получи доброкачествена хипереозинофилия или Coombs- положителна еозинофилна анемия при дълготрайно приложение на помпата

(108). Други странични ефекти са дневна сънливост, замаяност, гадене, ортостатична хипотония (181,253,305).

9.2. Хирургични методи на лечение

9.2.1. Общи характеристики

Към хирургичните методи за лечение на ПБ спадат таламотомия, палидотомия, дълбока мозъчна стимулация (Deep brain stimulation, DBS). Палидотомията и таламотомията са първите процедури, извършвани върху паркинсоново болни, като по същност представляват аблация на globus pallidus или определени ядра на thalamus. В днешно време са изместени от DBS, която за първи път е осъществена от екипа на Benabid в Гренобъл през 1993 г. (37,38), първо в областта на thalamus при тремор, а след това pallidum и nucleus subthalamicus при паркинсонови симптоми. Тази техника позволява обратимо модулиране на мозъчните функции, без да се налагат лезионни промени в мозъчните структури. Представлява подаване на електрически импулси посредством електроди към структури на базалните ганглии (91). Най-честите таргетни структури са nucleus subthalamicus, globus pallidus internus, по-рядко nucleus thalamicus ventromedialis главно при медикаментозно резистентен тремор при ПБ. Първите две приложения показват голям ефект по отношение подобрене на “on”- периода без обезпокоителни дискинезии (339). Прилага се високочестотна стимулация (>100 Hz), която временно инактивира невронна популация в таргетния район чрез деполаризационен блок на невроналната трансмисия и синаптична инхибиция чрез стимулиране на инхибиторни аферентни пътища (46). Преди имплантирането на електродите се извършва стереотактичен ЯМР с директно визуализиране на структурите на базалните ганглии. Коректното поставяне на електродите се осъществява посредством интраоперативен електрофизиологичен запис и чрез клинично тестване при събуден пациент (335). Постоперативно се правят настройки на електростимулатора (представлява устройство подобно на pacemaker и се имплантира в подключичната област), който подава импулси до имплантираните електроди. Обичайният режим на работа е монополарен режим с амплитуда 2.0-3.5 V, честота 130 Hz и ширина на импулса 60 μ s.

Методът се използва главно в късните стадии на ПБ, с наличие на двигателни флукуации, когато пероралните медикаменти приложени в оптимални дози нямат достатъчен ефект. При DBS могат да възникнат усложнения свързани с оперативната процедура като хеморагия, възпаление; свързани с устройството- механични проблеми, скъсване на кабел и от страна на самата стимулация- дизартрия, окуломоторни нарушения, депресия, суицид. Процентът на интракраниалните хеморагии водещи до

траен неврологичен дефицит е от 2-4% (156,232,334). Други периперативни усложнения са объркване, пневмония, а при по-възрастните пациенти може да възникне белодробна емболия (36,334). Загуба на тегло средно с около 3 кг е често срещано при DBS-STN (177).

DBS повлиява най-добре следните симптоми, подредени в низходящ ред: тремор, ригидност, продължителност на “off”-периодите, налични дискинезии. Счита се, че редуцията на дискинезиите се дължи от една страна на редуциране в дозата на допаминергичните медикаменти, а от друга- че продължителната стимулация има независим антидискинетичен ефект. Метаанализ на 921 пациента показва 52% редукция на тежестта на симптомите, изследвани с частта II и III на UPDRS при пациенти на DBS със спряна перорална терапия, сравнено с контролна група пациенти (156). По данни на Krack и съавтори от 2003 г, DBS-STN подобрява ригидността и тремора при 75% от пациентите, докато брадикинезията се редуцира с до около 50% (161). След DBS-STN настъпва около 50-60% редукция на допаминергичните медикаменти (156).

Идеалният кандидат за DBS е относително млад пациент, с нормална когниция и емоционално стабилен. Трябва да се избягва при пациенти над 70 години (81,312,339). Това важи особено поради факта, че има риск от развитие на деменция или нарушения в поведението и психичната сфера с депресия или опити за самоубийство, които са описани в световната литература (24,107,314). Рискът от самоубийства нараства при DBS-STN през първата година на лечение, но след период от 3 години се връща до изходното ниво. Тревожността се подобрява при повечето пациенти. При 12-25% от пациентите с DBS-STN се наблюдава поява на апатия след редуциране на допаминергичната стимулация (336). При литературна справка се открива противоречива информация по отношение на синдрома на допаминергична дисрегулация и нарушение в контрола на импулсите. При част от пациентите се наблюдава влошаване, а при други подобрене. По отношение на някои немоторни симптоми е отбелязано, че DBS подобрява продължителността на съня, безпокойството (336) и инконтиненцията на урина при неврогенен пикочен мехур (132). По-скорошно проучване от 2012 г. показва подобрене на болковата симптоматика след приложение на DBS-STN (155). В друго проучване от 2012 г. се отбелязва, че приложението на DBS-STN подобрява нарушенията в походката и “freezing” феномена (344). В поредно проучване е показано, че редуциране на амплитудата на сигнала на по-малко засегнатата от ПБ страна води до подобрене в координацията на походката (101). При до 10% от болните се наблюдава леко до умерено нарушение на речта (дизартрия). Методът не се препоръчва при пациенти със съществуващи говорни нарушения или нарушения в преглъщането.

Процедурата е скъпа, в България все още не се поема от НЗОК и пациентите сами трябва да си заплатят консумативите. Извършва се под обща анестезия, има периодични посещения при невролог или неврохирург за настройване на параметрите на устройството за по-прецизна работа и ефект. Освен това подлежи смяна на батериите на всеки 5 години, което отново се осъществява под обща анестезия и се заплаща от пациента. Изборът на подходящ пациент за DBS трябва да става на базата на много прецизна оценка и изследване от страна на невролог, психолог и неврохирург. Т.е трябва да съществува тясна колаборация в мултидисциплинарен екип (232).

9.2.2. Клинични проучвания

Според данни от проведени клинични проучвания, STN-DBS показва до 60% редукция на тежестта на паркинсоновите симптоми отчетено по скалата на UPDRS след едногодишно лечение (117). Това е съпроводено и с 50% редуциране на дозата на леводопа и леводопа индуцираните дискинезии, намаляване на “off”- периода. Други три клинични проучвания също потвърждават тези данни (82,155,232). Проучване от 2006 г. на Deuschl и съавтори сравнява билатерална DBS-STN с най-оптималното и добро медикаментозно лечение при 156 пациента с късна ПБ и двигателни усложнения (82). Пациентите с DBS-STN показват 50% подобрене на паркинсоновата симптоматика и дискинезиите, в сравнение с контролната група, където се наблюдава влошаване на дискинезиите. Наблюдавани са и някои странични ефекти от приложението на билатерална DBS-STN- периоперативна интрацеребрална хеморагия. Krack и съавтори провеждат 5-годишно проспективно проучване на 49 пациента и отчитат 54% подобрене на моторните симптоми в сравнение с бейзлайн (161). С прогресията на заболяването се влошават постуралните рефлексии и някои двигателни флукуации, които няма как да бъдат повлияни от хирургичното лечение. В споменатото и още няколко мултицентрови проучвания е отбелязано, че се наблюдава подобрене на дискинезиите до 5 години след проведена DBS-STN (117,161,271,345). Мета-анализ на 921 пациента показва сигнификантна редукция на допа-индуцираните дискинезии с 69% и 52% редукция на тежестта на симптомите, изследвани с частта II и III на UPDRS при пациенти на DBS със спряна перорална терапия сравнено с контролна група пациенти със спряна перорална терапия (156). При проведено проучване за DBS на globus pallidus internus също се отчита подобрене на дискинезиите (16). Дългосрочното проследяване показва стабилно ниво на подобрене на двигателната част на UPDRS с леко влошаване до около 15% след 2-5 години от лечението (131,161,333). Клинично проучване на Hilker от 2005 г. с провеждане на PET скенер, не показва прогресия по отношение на ПБ след първата година от

лечението с DBS-STN (133).

През 2011 г. Merola и съавтори за първи път сравняват две групи пациенти: 20 с DBS-STN и 20 на лечение с ЛКИГ с проследяващи визити след 14 месеца. И двете процедури показват сигнификантно подобрене на UPDRS-II, UPDRS-III, UPDRS-IV и редукия в продължителността на “off”-периода, само групата с DBS-STN показва сигнификантно подобрене на силата и продължителността на дискинезиите. DBS-STN показва влошаване на резултата за вербална флуентност. В контраст, пациентите с ЛКИГ показват по-висок процент на усложнения, свързани с оперативната процедура (189).

Италиански автори сравняват ползата и рисковете от лечение с Апоморфинова помпа (13 пациента) и DBS (12 пациента) при пациенти от няколко центъра в Италия. Това са пациенти в късна фаза на ПБ с наличие на двигателни флуктуации и дискинезии. След 12-месечен период на лечение се отчита 51% редуциране на “off”-периода и намаление с 29% на използваната перорална леводопа при групата с Апоморфинова помпа, но не се отчита подобрене по отношение на дискинезиите (76). Не се откриват промени в когнитивния статус потвърдено и при други клинични проучвания (85,194). В групата пациенти с DBS се наблюдава 76% редукия на продължителността на “off”-периода, 62% намаление на пероралната леводопа и 81% редукия на процента на дискинезиите, но при 50% от пациентите се наблюдава промяна в поведението (338). При по-дълго приложение на Апоморфинова помпа, се отчита, че при малка част от пациентите се развива нарушение на контрола на импулсите- хазартно влечение, интернет зависимост, obsесивно ядене, повишено либидо и параноя с мисли за самоубийство.

9.3. Приложение на леводопа/карбидопа интестинален гел

Продължителната допаминергична стимулация, чрез приложението на леводопа/карбидопа интестинален гел (ЛКИГ) с търговско име в България и повечето страни Duodopa (на фармацевтичната компания AbbVie) и търговско наименование Дуора в САЩ, е един иновативен и много перспективен метод за лечение на пациенти с късна Паркинсонова болест. Лечението с ЛКИГ е един от трите метода за повлияване на паркинсоновата симптоматика, когато са изчерпани всички възможности на пероралната терапия. Чрез приложението на ЛКИГ се дава шанс на пациентите с късна ПБ за поддържане на относително стабилно състояние и осигуряване на по-добър и независим живот. ЛКИГ е одобрен за приложение в над 40 страни в цял свят, от скоро е одобрен и за прилагане в САЩ. Приложението му широко навлезе след 2002 г., в нашата страна успешно се прилага от края на 2009 г., като през 2010 г. има първи научни съобщения за лечение на наши пациенти от Петрова, Семерджиева, Миланов, Георгиев (6,7). В края на

80-те и началото на 90-те години на миналия век е било експериментално прилагано при пациенти в Швеция, която се счита за родината на Duodopa (45,164). Пръв, един невролог от Упсала, Швеция, е открил възможността за интрадуоденалното прилагане на леводопа. Преди това са правени опити за венозно приложение на леводопа, за перорален прием на натрошени и разтворени таблетки, но става ясно, че голяма част от леводопа се разгражда периферно или даването на големи количества от медикамента предизвиква бързо странични ефекти и има иритативен за съдовете ефект при интравенозно приложение.

Приложението на ЛКИГ директно в тънките черва посредством помпа, позволява поддържането на стабилна плазмена концентрация и постоянна физиологична стимулация на допаминергичните рецептори, което наподобява нормалното физиологично състояние (53,59,165,216,219,229).

ЛКИГ е комбиниран препарат от levodopa/carbidopa (20/5 mg/ml) под формата на водноразтворим натриев карбоксиметилцелулозен гел за постоянна интрадуоденална инфузия посредством CADD-Legacy помпа. Използва се за лечение на пациенти с късна ПБ, с изразени двигателни флукутации и хиперкинези и незадоволителен отговор на лечение със стандартните медикаменти в оптимални дози. Абсорбцията на медикамента се осъществява в duodenum или началната част на jejunum с бионаличност от 81-98%. Периодът на полуживот е около 1-2 часа и разпадните продукти се екскретират основно с урината. Чрез директното приложение в тънките черва, се избягва стомашния пасаж и се намалява възможността за взаимодействие с други аминокиселини от храната. Осъществява се стандартна, непрекъсната 16- часова инфузия, което позволява поддържане на продължителна постоянна плазмена концентрация и подобряване на двигателните флукутации, сравнено с перорален прием на леводопа (219,222,233). При пациенти с тежък “off”- период през нощта е пробвана 24-часова инфузия (217). Доказан е добър ефект по отношение на двигателната симптоматика и подобряване на съня, като не са отчетени сериозни странични ефекти от дълготрайната инфузия (223). В множество клинични проучвания е доказано, че приложението на ЛКИГ води до редукция на двигателните флукутации, повишава “on”-периода и намалява процента на дискинезиите при пациенти с късна ПБ, които преди това са били на перорална терапия в продължение на много години (17,18,224,239).

9.3.1. Главни елементи на ЛКИГ системата са помпа, касета с активното вещество - levodopa/carbidopa гел, перкутанна ендоскопска гастростома (PEG) и система от катетри (фигура 1).



Фигура 1. Главни елементи на ЛКИГ системата

Помпа – използва се CADD-Legacy pump с тегло около 500 г, като има тенденция за нейното смалване както на размер, така и на тегло. Към помпата се прикрепва касетата с ЛКИГ на специално пригодени жлебчета. Всяка сутрин пациентът прикрепя нова касета към помпата, а вечер я откача и я складира за предаване в специални пунктове за рециклиране. Върху помпата са разположени няколко бутона за опериране, като най-важните от тях са за включване/изключване на помпата (on/off), пускане/спиране на инфузията (start/stop), задействане на сутрешната доза (morning dose), бутони със стрелки за смяна на количеството вещество. Всеки пациент бива обучен задълбочено за боравене с помпата от ЛКИГ- специалист. Като всяко електронно устройство, помпата не трябва да се мокри. Работи с две алкални батерии от 1,5 V, които подлежат на периодична подмяна. Съществуват множество аларми по отношение на устройството, като най-важни и разпространени са тези за високо налягане. При повишено налягане в системата, помпата започва да издава продължителен и пронизителен сигнал. Това най-често може да се дължи на притискане на системата от катетри по невнимание, обструкция на вътрешен или външен катетър и др.

ЛКИГ касетата е с вместимост 100 ml, която отговаря на 2000 mg levodopa и 500 mg carbidopa. Тя се прикрепва за помпата. Съхранява се на определен температурен режим от 2-8° C в хладилник. Всяка сутрин пациентът изважда една касета от хладилника, затопля я за около 30 минути, след която я поставя на портативната помпа посредством жлебчетата. Касетата се използва в рамките на деня, след което помпата се спира преди лягане и касетата се откача. Използваните касети се съхраняват за предаване за рециклиране, а не се изхвърлят в контейнера. На следващата сутрин същата операция отново се повтаря.

Перкутанната ендоскопска гастростома (ПЕГ) или още наречена ПЕГ-система, в английската литература PEG (percutaneous endoscopic gastrostomy), представлява тръбна система (система от външни и вътрешни катетри и стопери) към тънките черва, поставена посредством хирургична манипулация. С нейна помощ се подава активното вещество levodopa/carbidopa под формата на гел. Целта е вътрешният катетър да достигне duodenum или началната част на jejunum, където се извършва активната резорбция на хранителни вещества и медикаменти.

Хирургична гастро- и ѝеюностомия се прилага за първи път през 1937 г. за парентерално хранене, а в клиничната практика навлиза по-широко през 80-те години на 20-ти век. В световен мащаб манипулацията се прилага широко при заболявания със смущения в гълтането или за въвеждане на медикаменти, доброкачествени и злокачествени заболявания на орофаринкса, езофагеални и стомашни обструкции, гастропареза, анорексия, аспирация и др. (249,350). Този метод намира ефикасна употреба и в лечението на късна ПБ посредством ЛКИГ.

9.3.2. Етапи на лечение с леводопа/карбидопа интестинален гел

Лечението с ЛКИГ преминава през две фази:

- 1) на назоинтестинална сонда
- 2) фаза на поставяне на перкутанна ендоскопска гастростома (PEG, ПЕГ)

През първата фаза се поставя сонда през носа, която транзиторно преминава стомаха и достига до тънките черва. Започва титрирането на медикамента на базата на предишната приемана перорална терапия. В рамките на 4-5 дни се разбира дали пациентът отговаря добре на лечението и дали би могъл да се справи с боравенето с помпата. През втората фаза се поставя перкутанна ендоскопска гастростома. Прикрепването става към коремната стена, в областта на стомаха. Посредством тръбна система се осъществява подаването на медикамента. Външната част на системата се свързва с помпата, а вътрешната стига до тънките черва. За осъществяване на лечението е нужна работа на мултидисциплинарен екип и добра колаборация между невролози, гастроентеролози и ЛКИГ-специалисти (8). ЛКИГ-специалистите са свързващото звено между пациентите, лекарските екипи и болниците. Те са първата инстанция при възникнали проблеми от страна на PEG- системата. Понякога само с тяхната компетентна намеса, проблемите биват решени.

Самата процедура преминава през няколко фази: Първоначално посредством гастроскопия се оглежда лигавицата на стомаха и началната част на тънките черва за ерозивни промени, които могат да бъдат контраиндикация за поставянето на PEG.

Посредством светлина подадена от ендоскопа, се определя пункционното място за поставяне на PEG-а и катетъра към тънките черва (8,350). PEG системата има два стопера-външен, непозволяващ PEG-а да хлътне прекалено навътре в стомаха и вътрешен-непозволяващ PEG-а да се измъкне навън. Между двата стопера трябва да има разстояние около 2,5-3,0 см, като тръбичката на PEG-а трябва всекидневно да се раздвижва, за да не срасне отвътре. Има два входа- гастрален и интестинален (**Фигура 1**). Интестиналният служи за въвеждане на медикамента, а гастралния може да се използва за парентерално хранене или за кратковременно въвеждане на медикамента при запушване на интестиналния вход. Катетърът има pigtail край (навит като свинска опашка), който възпрепятства връщането му към стомаха. Манипулацията се извършва под упойка, като процедурата продължава около 30 мин.

9.3.3. Дози при лечение с леводопа/карбидопа интестинален гел

Съществуват три вида дози при лечение с ЛКИГ

- 1) Сутрешна доза
- 2) Продължителна дневна доза
- 3) Допълнителна (екстра) доза

Сутрешната доза (Morning dose) се изчислява на базата на предходната перорална терапия. Има за цел бързо да се получи терапевтичен отговор в рамките на 10-30 минути. Общата доза сутрин обикновено е 5-10 ml, което съответства на 100 - 200 mg леводопа.

Продължителната дневна доза (Continuous rate) се влива с определена скорост непрекъснато през целия ден, почасово. Поддържа постоянни плазмени нива на levodopa и нормална двигателна активност на пациента. Може да се променя според състоянието на пациента. Обикновено е между 2 - 6 ml/h (40-120 mg levodopa/час). Един милилитър ЛКИГ се равнява 20 mg levodopa.

Допълнителната (екстра) доза (Extra dose) се прилага, когато пациентът има нужда (например скованост), за да преодолее бързо (15-30 мин.) това състояние. Може да се прилага през 1 час. Обикновено е 1 ml (20 mg levodopa), но може да бъде увеличена на 1,5 – 2 ml и повече в зависимост от ефекта.

Как практически се изчислява количествено всяка от дозите? Да вземем за пример един наш пациент, чийто дневен прием на леводопа и леводопа-еквиваленти медикаменти се изчислява на 4870 mg.

Известно е, че 1 ml ЛКИГ съответства на 20 mg чиста леводопа. Първият за деня прием на медикаменти при пациента е $\frac{3}{4}$ таблетки Sinemet 250 mg, което е 188 mg levodopa. Използва се двойно кръстно правило: $1 \text{ ml}=20 \text{ mg}$, $X \text{ ml}=188 \text{ mg}$, $20 \cdot x = 188$,

x=9,4. От тези 9,4 ml се взимат 70% и се получава 6,58 ml - това е необходимата сутрешна доза. Ние стартирахме с 6 ml и през следващите дни покачихме на 7 ml, според нуждите на пациента. Съществува таблица за приравняване на останалите медикаменти-допаминови агонисти, СОМТ-инхибитори, амантадини към леводопа като леводопа-еквивалентни дози. МАО-В инхибиторите не претърпяват еквивалентно преизчисляване и не влизат в общата сметка. След преизчисляване на леводопа-еквивалентни медикаменти, получената сума се добавя към изходното количество леводопа.

Продължителната доза се изчислява, като от общото количество медикаменти в mg се извади сутрешната доза. Полученото число отново се дели на 20 mg, а след това на броя часове, в които пациентът приема лекарства. Обичайната инфузия с ЛКИГ е в рамките на 16 часа. При изчисляването се получаваше около 9,7 ml/час. Ние започнахме с двойно по-малка доза - 5 ml/час, защото трябваше в противен случай да използваме 2 касети ЛКИГ дневно (пациентът приемаше дневно 4870 mg). Продължителната доза варираше от 5,0-5,5 ml/час в зависимост от дневните нужди на пациента, а екстра дозата беше 1-2 ml, 3-4 пъти дневно.

Лечението се извършва според установени включващи и изключващи критерии на НЗОК. Пациентът трябва да бъде със сигурна диагноза "Идиопатична, късна ПБ", с тежка двигателна симптоматика и продължителност на off-периодите не по-малко от 3 часа. Да няма тежки соматични или психиатрични заболявания, да няма контраиндикации от страна на гастроинтестиналния тракт за поставяне на ПЕГ.

9.3.4. Клинични проучвания

1) Клинични проучвания за ефикасност, процент на дискинезии и тяхното повлияване; влияние върху немоторните симптоми:

Множеството клинични проучвания за ЛКИГ касаят клинична безопасност, поносимост и влияние върху двигателните симптоми (277). Изследователите са използвали унифицирани скали и въпросници. Най-широко застъпени са UPDRS scale I, II, III, IV, N&Y scale, TRS, Involuntary movement scale, PDQ-8, PDQ-39.

През последните години се отдава голямо значение и има интерес в сферата на немоторните симптоми и качество на живот (23,102,104,244,282,299).

В няколко кръстосани, двойно-слепи, рандомизирани проучвания, сравняващи лечението с ЛКИГ като монотерапия и с перорална политерапия, се отбелязва нарастване на „on” - периода от 81% на 100%, 82% редуция на “off”-периода, намаляване на дискинезиите и подобряване качеството на живот (8,224).

Голямо двойно-сляпо, рандомизирано, с двойна титрация клинично проучване на Olanow и съавтори (Horizon Study Group) в продължение на 12 седмици, обхваща пациенти от 26 центъра в САЩ, Нова Зеландия и Германия. Участие вземат 71 пациента с над 3 часа “off”- период дневно. Пациентите са разделени на две групи. На едната група е даден плацебо ЛКИГ и бързодействаща леводопа/карбидопа в таблетна форма (контролна група), а на другата- плацебо таблетна форма и активен ЛКИГ. На пациентите и в двете групи е поставена перкутанна ендоскопска гастростома. Подобрене по отношение скъсяване на “off”-периода и удължаване на “on”-периода без обезпокоителни дискинезии се наблюдава във втората група. В групата с активен ЛКИГ се наблюдава редукция с 4,04 ч на средната продължителност на “off”- периода, сравнено с 2,14 ч за контролната група. Средната продължителност на “on”-периода без обезпокоителни дискинезии нараства с 4,11 ч за активната група, сравнено с 2,24 ч за контролната група. Изследвана е и безопасността на пациентите, като се отчита, че при 35 от 37 пациента с активен ЛКИГ настъпват странични ефекти, главно свързани с помпата и хирургичната манипулация. 14% от тях са сериозни. При всичките 35 пациента от контролната група възникват странични явления свързани с устройството и манипулацията (233).

В друго рандомизирано, кръстосано, двойно-сляпо проучване с 24 пациента с двигателни усложнения, същите автори (Olanow и съавтори) отбелязват, че приложението на ЛКИГ значително намалява “off”-периода и увеличава “on”-периода без обезпокоителни дискинезии, сравнено с оптимизирана перорална терапия (236). Други две проучвания на Nyholm и съавтори и Antonini и съавтори (GLORIA регистър, в който България също взе участие) също показват подобрене на процента дискинезии без да се прави разграничение в тяхната тежест- обезпокоителни и необезпокоителни (23,221). В наскоро публикувана статия на Antonini в *Movement disorders* (2016 г.) се показва подобрене на обезпокоителните дискинезии, което е много обнадеждаващо относно добрия ефект на ЛКИГ (26,28).

Две сравнително скорошни проучвания (Slevin и съавтори, Fernandez и съавтори) отчитат подобрене на дискинезиите след започнато лечение с ЛКИГ, но доказателствената база е оскъдна (103,301). За разлика от това, същият автор (Fernandez) отбелязва значителна ефикасност по отношение намаляване на “off”-периода, удължаване на “on”-периода и подобряване на оценката от въпросници свързани с качеството на живот (2015 г.).

Тазгодишно проспективно проучване на Timrka и съавтори относно ефектът на ЛКИГ при 9 пациента, сравнява първия ден и период след 6-месечна употреба,

използвайки валидирани скали и въпросници. Те откриват 47% намаление на обезпокояващите дискинезии в “on”-период и 112% увеличаване на “on”-периода с необезпокоителни дискинезии след 6-месечно лечение. При един от пациентите е отчетено повишаване на обезпокоителните дискинезии в “on”-период от 5,7 на 7,3 ч/дневно. Отбелязва се 90% подобрене на дискинезиите по Визуално-аналоговата скала (VAS) и подобрене на въпросите свързани с качеството на живот.

В наскоро проведено отворено проучване на Zibetti и съавтори с 41 пациента на ЛКИГ за период от 25 месеца се отбелязва, че има редуциране на продължителността на дискинезиите с 30%, а болезнените дискинезии се подобряват със 78%, редукция в “off”-периода, подобряване на автономните функции и качеството на живот (356).

През 2010 г. Santos-Garcia и съавтори обобщават информацията за 11 пациента на лечение с ЛКИГ от 2006 до 2010 г. от испански център. Описано е подобрене на двигателните флукуации със 72,7% сравнено с началото на стартиране на лечението, 55,5% сигнификантно подобрене на дискинезиите, 90,9% подобрене на “off”-периода, 81,8% подобрене на някои немоторни симптоми (депресия, тревожност, болка, безсъние) при 170,5 месечно лечение. Отчита се влияние и върху качеството на живот, валидирано чрез Parkinson’s Disease Quality of Life Questionnaire-39 (PDQ-39) и Schwab&England Capacity for Daily Living Scale.

През 2009 г. Puente и екип от испански невролози изследват 9 пациента с късна ПБ и лечение с ЛКИГ. Проучването е 18-месечно и сравнява изходното ниво с 1,5 години след започване на лечението. Средният UPDRS “on” резултат намалява от 46,2 на 28,7. Отчита се позитивен ефект върху когницията, настроението и поведението. Отчита се значимо подобрене по отношение качеството на живот. Средната стойност на PDQ-39 е намалена от 73,2 до 45,7 т. Шест от пациентите са станали независими при извършване на ежедневните си дейности, а трима са били частично зависими от грижите на близките си (259).

Клиничното проучване DIREQT е проведено в пет медицински центъра в Швеция и сравнява лечение с ЛКИГ и конвенционална политерапия (включително и инфузия с апоморфин) при пациенти с късна ПБ (218). Представява шест седмично, рандомизирано, кръстосано проучване при 24 пациента. В края на проучването е отчетено значително подобрене по отношение продължителността на “on”-периода, скъсяване на “off”-периода и подобряване на качеството на живот, съобразно електронни дневници за групата с ЛКИГ.

Проспективно норвежко проучване при 5 пациента, преминали от перорална

терапия към ЛКИГ, показва добра поносимост и добър клиничен резултат 2,5 години след старта на инфузионната терапия (176).

В клинично проучване от 2005 г. на Nyholm и съавтори се осъществява 24-часова инфузия на ЛКИГ при пет пациента. Отбелязва се значително подобрение както на двигателните флукуации, така и на нощната акинезия, добра поносимост без влошаване на наличните дискинезии или поява на халюцинации (217).

ЛКИГ показва превъзходен ефект и по отношение подобрението на някои немоторни симптоми. Редица световни екипи от изследователи работят задълбочено в тази насока. Honig и съавтори през 2009 г., Fernandez и съавтори през 2014 г., Antonini и съавтори през 2015 г. излизат с единодушни данни относно значително подобрение на съня, умората, вниманието, гастроинтестинални и кардиоваскуларни симптоми и като цяло подобрение в качеството на живот (23,103,138). Zibetti и Merola съобщават за значително подобрение на нощния сън, ежедневните дейности и премахване на дневната сънливост (355). Също така може да има положителен ефект върху депресивната симптоматика и нарушение в контрола на импулсите, но все още няма категорични данни (93,138).

Devos и съавтори през 2009 г. в рамките на ЛКИГ проучване за френската популация показва известно подобрение относно постурална нестабилност, “феномен на замръзване”, някои булбарни нарушения като дисфагия и дизартрия (84). В друго клинично проучване от 2013 г. се отбелязва, че приложението на ЛКИГ има положителен ефект върху леводопа-чувствителни нарушения в баланса и походката (336).

В двугодишно проследяващо проучване на 19 пациента на лечение с ЛКИГ се допуска, че лечението е свързано с нисък риск от развитие на нарушение в контрола на импулсите и може да има положителен ефект върху лечението на рефрактерно нарушение на контрола на импулсите (320).

Що се отнася до дозата на леводопа преди и след започване на лечението с ЛКИГ, Nyholm и съавтори през 2012 г отбелязват, че добавянето на СОМТ-инхибитор може да намали леко дозата на леводопа и да предотврати нуждата от допълнителна втора касета с гел (221). Според Fasano и съавтори и Zibetti и съавтори, пациенти на лечение с ЛКИГ могат да останат на едни и същи дози в продължение на много години, без да има нужда от повишаване на дозата на ЛКИГ (357). Дори се отчита обратното- лека редукция в дозата.

ЛКИГ може да бъде прилаган при пациенти с лек когнитивен дефицит. При умерена деменция приложението трябва да бъде на индивидуална база след обсъждане с

екип от специалисти. При сравнително проучване за употребата на ЛКИГ и апоморфинова помпа за субкутанно приложение не се наблюдава влошаване на налични халюцинации и при двата метода при проследяващ 6-месечен период (185). Същите автори отбелязват значително подобрене в общия резултат на немоторните симптоми и в скалите за качество на живот с предимство за интрадуоденалната инфузия.

През 2010 г. Antonini и съавтори правят интересно клинично проучване, в което изследват съотношението на леводопа и 3-ОМД и тяхното влияние върху двигателните флукутации и дискинезиите. Те провеждат 14-часова инфузия с ЛКИГ на 19 пациента. Изследват концентрацията на леводопа и 3-ОМД и тяхното съотношение чрез хроматограф. Открива се намаляване на общия резултат на UPDRS III и намаляване на съотношението леводопа/3-ОМД. Отчита се подобрене на дискинезиите, което обаче не корелира с намаляване на съотношението леводопа/3-ОМД. Допуска се, че приложението на продължителна инфузия намалява метаболизма на леводопа, което се доказва и с редукция в активността на донорите на метилови групи (19).

2) Клинични проучвания за безопасност и поносимост:

При поставянето на PEG-системата могат да се получат някои усложнения както при самата манипулация, така и от страна на PEG- системата след кратък или по-дълъг период на лечение. Те могат да бъдат относително неопасаващи живота на пациентите и пряко застрашаващи живота им. Към първата група спадат болка около мястото на PEG-a, дислокация на тръбната система, изпадане на вътрешния катетър към тънките черва, хипергрануляция около мястото на PEG-a, свръхсекреция, усукване, навиване, образуване на възел, на фитобезоар около вътрешния катетър и др. (8,9). Към втората група се отнасят перитонит, перфорация на кореман орган, илеус и други, които понякога за съжаление могат да бъдат с фатален край. Усложненията могат да се разделят и на редки и чести.

В 12-седмичното проучване на Olanow и съавтори от 2014 г. (233) се отчита, че при 95% от пациентите с ПЕГ се намира някакъв страничен ефект- свързан със самата хирургична манипулация или помпената система. В две от изследваните групи се наблюдават следните странични ефекти- пневмоперитонеум, перитонит, обструкция на катетър, дислокация на тръбната система, полиневропатия (229,233). Slevin и съавтори (12 седмично проучване с проследяваща визита на 52-ра седмица) съобщават за усложнение от страна на устройството, включващо дислокация на катетъра в 24%, оклузия на катетъра в 13%, механичен проблем с помпата в 8%, секреция от стомата в 4% (301).

Група от Оксфорд, съобщава за три случая на завързване на възел на вътрешната тръба на PEG-системата. Kroenes и съавтори съобщават за два случая към 2011 г. на

завързване на възел на вътрешната тръба. Едно от големите проучвания за странични ефекти на Nyholm и съавтори включва 65 пациента и обхваща период от 10 години. Отчита се, че най-често срещаното усложнение при PEG е дислокация, която се получава при 69% от пациентите в рамките на първата година (8). Във френско проучване отново се отбелязват проблеми свързани с позицията на PEG-а, дислокация, обструкция или разкачане на тръбната система при няколко пациента (84). Редица автори и техните екипи- Antonini (2007, 2008), Eggert (2008), Karlsborg (2010), Merola (2011), Santos- Garcia (2012), Wolters (2008) съобщават за случаи на обструкция, дислокация, разкачане на тръбната система и секреция около стомата при редица пациенти (27,93,151,356,282). Santos- Garcia и съавтори изследват 11 пациента на лечение с ЛКИГ за период от 170,5 месеца. Те отбелязват следните усложнения- свързани с лечението: дискинезии и замаяност; свързани с ПЕГ-системата: гранулома, локална инфекция около стомата, изпадане на вътрешната тръба към стомаха при трима, завързване на възел на вътрешната тръба при двама, усукване на вътрешната тръба при един, руптура на външния катетър при един; леко изразена аксонална полиневропатия при дефицит на Вит. В12 със загуба на тегло при един от пациентите.

Няколко автора съобщават за възникнал локален или общ перитонит след поставяне на ПЕГ-системата, но това са единични случаи (Devos 2009, Karlsborg 2010)(84,151). При прочит на литературата също така се отбелязват кожни раздразнения около пункционното място на ПЕГ-системата и локални инфекции на стомата. Negreanu (2011) описва случай на аспирационна пневмония при един пациент, довела до летален изход (208).

Schrader и съавтори описват случай на завързване на възел на вътрешната тръба след консумация на аспержи и смутен мотилитет на гастро-интестиналния тракт (290).

3) Странични ефекти от лечението с леводопа- възникнала или изострена полиневропатия

От усложненията, свързани с лечението с леводопа, голяма част формира изязвата на полиневропатии. Колкото по-висока е дозата на леводопа и по-голяма продължителността на лечение, толкова по-вероятно е възникването на полиневропатен синдром. Както вече беше обсъдено в главата за лечение на ПБ с леводопа медикаменти, при превръщането на леводопа до допамин чрез цикъла на метилиране, се отделят странични продукти- хомоцистеин и метилмалонова киселина и се вграждат витамини от група В и фолиева киселина като кофактори (199,202,322,323). При лечение с ЛКИГ, което представлява продължителна инфузия често с високи дози на медикамента, също са

на лице полиневритни оплаквания. Полиневропатният синдром може да предшества започването на терапията с ЛКИГ и да се обостри или да възникне *de novo*. Urban и съавтори доказват високо ниво на хомоцистеин и ниски нива на витамини от група В и фолати при пациенти на лечение с ЛКИГ (328), както и Muller и съавтори през 2011 г. откриват високи нива на тотален хомоцистеин при 28 пациента (198).

Klostermann и съавтори предполагат, че тези промени могат да се дължат на малабсорбтивен синдром вследствие на гела, който заляга като тънък филм върху тънките черва. В серия клинични случаи при 20 пациента, те откриват тежка аксонална полиневропатия и високи нива на хомоцистеин при двама от тях. Авторите съветват за контрол на витаминните нива преди и след започване на лечението и при необходимост заместителна терапия (158,280,282).

В клинично проучване от средата на 2008 г. са установени ниски нива на Вит. В12 при повече от половината пациенти на ЛКИГ, което е наложило субституираща терапия (224).

Antonini и съавтори (2007, 2008 г.) също описват по един случай на тежка полиневропатия от типа на Гилен-Баре в две последователни години (21,24). Toth и съавтори сравняват две групи пациенти- 58 с поставена диагноза идиопатична Паркинсонова болест и 58 контроли. 55% от първата група имат полиневропатия срещу 9% от контролната група. Пациентите с ПБ имат повишени нива на хомоцистеин и метилмалонова киселина. От проведено ЕМГ изследване има данни за аксонална сензомоторна полиневропатия (322). Mancini и съавтори изследват три групи пациенти- 50 пациента на лечение с ЛКИГ, 50 на орална леводопа и 50 на друга допаминергична терапия. Установени са клинични и електрофизиологични данни за 28% полиневропатия в първата група, 20% във втората и 6% в третата (179). Santos-Garcia и съавтори намират при малък брой пациенти понижени нива на вит. В12 и фолиева киселина и развитие на аксонална сензомоторна полиневропатия (279,281). Valdeoriola (2010) и Meppelink (2011) описват по 1-2 клинични случая на пациенти с аксонална полиневропатия, ниски или гранични стойности на вит. В12 и повишени нива на хомоцистеин 6 и повече месеца след употреба на ЛКИГ (188,329). Авторите препоръчват субституираща терапия с витамини от група В, както и високи дози Вит. В12 приложен парентерално (51,332). Разбира се повишени стойности на хомоцистеин се наблюдават и при болни, които не се лекуват с ЛКИГ. При пациенти с остро настъпила полиневропатия се препоръчва моментално спиране на лечението с ЛКИГ и преминаване към перорална леводопа с по-ниска леводопа еквивалентна доза. При пациенти с хронична полиневропатия, решението дали

да се спре или продължи терапията с ЛКИГ е строго индивидуално, въз основа на клиничната картина и по преценка на лекуващ невролог.

4) Клинични проучвания касаещи качество на живот

Авторите са използвали валидирани въпросници, касаещи качеството на живот - PDQ-8, PDQ-39, EQ-5D както и някои от подskalите на UPDRS: I, II, IV. Едно сравнително скорошно проучване от 2016 г. на Lopiano и съавтори- The Greenfield study (174) сравнява пациенти непосредствено преди започване на лечение с ЛКИГ (на перорална терапия) и след определен период от време. Данните показват намаляване на "off"-периода с 57%, оценките за тежест и продължителност на дискинезиите намаляват съответно с 28% и 33%, а резултатите за болезнени дискинезии и сутрешна дистония намаляват с 56% и 25% съответно. В заключение е отчетено подобрене на двигателните флукуации и ежедневните активности (174).

Antonini и съавтори (2008 г.) отбелязват подобрене по отношение на подкатегории подвижност, ежедневни дейности и телесен дискомфорт на 12-ти и 24-ти месец след започване на лечение с ЛКИГ сравнено с първи ден, използвайки въпросника PDQ-39.

Devos (2009 г.) отчита, че при 89,3% от 91 пациента има умерено или значително повишаване на качеството на живот. Isacson сравнява две групи пациенти- на конвенционална терапия и на терапия с ЛКИГ. Открива сигнификантно подобрене при втората група в началото на лечението и при 6-месечно проследяване (142). При Nyholm и съавтори и Puente и съавтори се отчитат подобни резултати (218, 259).

Santos-García (2012 г.) проследява ЛКИГ пациенти на първи ден и 31 месеца след старта на лечението като отчита значително подобрене по отношение качество на живот, валидирано чрез използване на въпросници Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39 (PDQ-39) and Schwab&England Capacity for Daily Living Scale с резултат 38.5 ± 19.8 и 24 ± 12.5 ($p < 0.05$) (282).

През 2009 г. Puente и съавтори отчитат значимо подобрене в качеството на живот в 18-месечно проучване. Средната стойност на PDQ-39 е намалена от 73,2 до 45,7 т. Шест от пациентите са станали независими при извършване на ежедневните си дейности, а трима са били частично зависими от грижите на близките си. Подобряването на качеството на живот се дължи от една страна на подобрене на двигателните флукуации, намаляване на дискинезиите и удължаване на "on"-периода, а от друга- на постигането на независимост при обслужване и извършване на ежедневни дейности (259).

Foltynie и съавтори споделят през 2012 г. опита от Обединеното кралство в проучване с 12 пациента. Изследвано е основно качеството на живот чрез въпросника

PDQ-39 и въпросници за състоянието на пациентите в “on”, “off”-периоди, дискинезия и по време на сън (нощен период). Отчетено е, че при по-голямата част от пациентите се наблюдава увеличаване на “on”-периода, редуциране на процента дискинезии и подобряване на съня чрез увеличаване на продължителността му (104).

Няколко клинични проучвания сравняват качеството на живот при приложение на ЛКИГ и DBS-STN, като и при двата метода се отчитат положителни ефекти (21,82,138).

5) Клинични проучвания сравняващи трите метода на лечение

При търсене в база данни на клинични проучвания сравняващи трите метода на лечение, не се откриват голям брой статии.

В голяма обзорна статия на екип от водещи паркинсолози от различни страни е направено обобщение за два от методите на лечение на късна ПБ- приложение на ЛКИГ и DBS. Проучванията са степенувани от тогавашната EFNS (2013 г.) в четири категории на достоверност- клас I с най-голяма достоверност до клас IV с най-малка достоверност.

По отношение на лечението с ЛКИГ в базата данни съществуват две клинични проучвания от клас I и II на Nyholm. И при двете се сравнява ефектът на ЛКИГ с конвенционална перорална терапия. При клас I са изследвани 24 пациента в заслепено за изследователя, кръстосано рандомизирано проучване. При групата с ЛКИГ се отчита подобрене на “on”-периода, средния UPDRS резултат и намаляване на “off”-периода. Няма значима разлика в дискинезиите в сравнение с първи ден. При второто проучване са изследвани 12 пациента и е отчетено значително подобрене по отношение на “on”-периода.

Antonini и съавтори обобщават своя опит от неврологична клиника в Милано, относно трите метода на изследване- STN-DBS, апоморфинова помпа с перорална леводопа и ЛКИГ. Отчетено е, че апоморфиновата инфузия редуцира продължителността на “off”-периода, но не подобрява дискинезиите. Дълготрайната употреба води до нарушение в контрола на импулсите. STN-DBS подобрява двигателните симптоми, но е свързана с промени в поведението водещи до намерение за самоубийство. Приложението на ЛКИГ осигурява сигнификантно подобрене на моторни и немоторни симптоми, без поведенчески промени, но се наблюдават някои странични ефекти свързани с манипулацията и помпата. Според авторите това е най-надеждният метод за лечение на пациенти с късна ПБ (24).

Сравнение на трите метода за лечение на късна ПБ- подходящи пациенти (**Таблица 1**):

Пациенти с късна Паркинсонова болест			
	Апоморфинова помпа	Duodopa	DBS
Възраст	Без ограничение	Без ограничение	Не по-възрастни от 70 години
Налични психиатрични заболявания	Без ограничение, но препоръчителен контрол на пациентите	Без ограничение	Исключващ критерии
Когнитивен дефицит	Без или с лек когнитивен дефицит	Без ограничение	Без когнитивен дефицит, MMSE >24
Продълж. лечение	Техн.настройка от пациента или роднини, периодичен преглед от лекар	Техн.настройка от пациента или роднини, периодичен преглед от лекар	Техническа настройка само от лекар

Таблица 1. Характеристики на трите типа лечение за късна ПБ и подходящи пациенти

10. Изводи от литературния обзор

От литературния обзор става ясно, че ПБ е прогресиращо, невродегенеративно заболяване, което е инвалидизиращо за пациентите, нарушава личната и социалната им сфера на живот, оказва негативен ефект върху психичната сфера. Заболяването е с голяма социална значимост. Счита се, че около 6 000 000 от населението в световен мащаб страда от ПБ. Няма категорични данни за броя на болните от ПБ в България, тъй като през последните 20 години няма проведено епидемиологично проучване по този въпрос, но все пак се счита, че болестността в нашата страна е около 160/100 000 население. При население на България от около 7 500 000, ориентировъчният брой болни би трябвало да бъде около 12-13 000 души, като това число нараства всяка година пропорционално със застаряването на населението, подобреният достъп на пациентите до специалисти и по-голямата осведоменост за заболяването. При справка от литературни данни на големи европейски страни относно заболеваемост и болестност, се отчита следното: за Обединеното кралство за периода към 2009 г., болестността се изчислява между 105-178/100 000, или на 47 031 956 население болните от ПБ са в порядъка на 51-120 000.

Авторите изказват хипотезата, че към 2050 г. приблизителният брой болни от ПБ би бил 162 165, на население 50 470 000 (77,135,230,317).

Още по-трудно е изчисляването на броя пациенти в късна фаза на ПБ. Ако приемем, че след период от 8-10 години пациентът получава усложнения и навлиза в късна фаза, то приблизително около 10% от общия брой би трябвало да покриват критериите. Или на 12-13 000 души за България, около 1200-1300 човека трябва да са навлезли в късна фаза на ПБ. До сега пациентите с късна ПБ в България не са били обект на проучване от изследователи и в частност лечението на късните фази. Ето защо настоящият труд би дал по-задълбочена информация относно повлияване на моторни и немоторни симптоми, преодоляване на странични явления на пероралната терапия и подобряване на качеството на живот на пациентите, което се потвърждава и от постигнатите добри резултати от лечението в редица Западноевропейски страни и изнесените позитивни данни.

В началото на заболяването и при напредването му в употреба влиза пероралната терапия. Първоначално се прилага монотерапия, а по-късно политерапия. Могат да се правят различни схеми на лечение с MAO-B инхибитори, допаминови агонисти, леводопа, амантадини, COMT-инхибитори. С течение на времето се проявява wearing off феноменът и се намалява времето, в което действа единичната доза леводопа. Преминава се към 4,5,6-кратен прием на медикаментите. Повишават се дозите, някои пациенти започват да злоупотребяват с лекарствата в стремежа си да бъдат отпуснати и подвижни за по-дълъг период от време. В късните стадии медикаментите не са толкова ефикасни както в началото на заболяването, появяват се редица странични ефекти, които ограничават рационалното им използване. Тук в помощ на пациента и близките се появява един иновативен, но вече утвърден метод за лечение на късна ПБ посредством ЛКИГ. От голямо значение е и фактът, че лечението е изцяло поето от Здравната каса и пациентите не заплащат нищо.

От прегледа на литературата става ясно, че се отчита голяма ефективност по отношение подобрение на двигателните симптоми, немоторните симптоми, намаляване на процента и тежестта на дискинезиите, наблюдава се добър ефект върху депресивната симптоматика, подобрява се качеството на живот. Сравнен с останалите два метода на лечение, има по-широки включващи критерии, може да се използва при пациенти без ограничение във възрастта и с леки до умерено изразени когнитивни нарушения. Сравнен с пероралната политерапия се оказва, че приложението на ЛКИГ води до нарастване на

„on”- периода от 81% на 100%, 82% редукция на “off”-периода, намаляване на дискинезиите и подобряване качеството на живот (17,18,224,239).

Множество клинични проучвания потвърждават феноменалния ефект върху моторните симптоми. В значителен процент се удължава “on”- периодът, скъсява се “off”- периодът, намалява се продължителността на дискинезиите и в частност на обезпокоителните.

Чрез приложението на ЛКИГ директно в тънките черва се избягва стомашния пасаж, конкуренцията с други аминокиселини от храната, смутения и забавен гастроинтестинален мотилитет. По този начин медикаментът може бързо и безпроблемно да достигне кръвномозъчната бариера и да укаже действието си. Чрез непрекъснатото му почасово подаване се осигурява постоянна и стабилна плазмена концентрация в кръвта, нервните рецептори се стимулират постоянно, а не пулсионно, което се оказва по-физиологично за тях и се доближава до естествения начин на излъчване на леводопа.

Поредица от клинични проучвания показват добър ефект и по отношение на някои немоторни симптоми- сън, умора, внимание, гастроинтестинални, кардиоваскуларни симптоми, депресия и като цяло подобрене в качеството на живот.

Що се касае до развитието на странични ефекти и усложнения от ПЕГ системата- по литературни данни процентът е нисък. Ползите от лечението с ЛКИГ превишават многократно рисковете от манипулацията и усложненията от ПЕГ-системата. В хода на заболяването могат да възникнат и полиневритни оплаквания. Те могат да предшества започването на терапията с ЛКИГ или да съпътстват лечението. В определена степен могат да се изострят след стартиране на лечението. Необходимо е периодично да се изследват нивата на витамините в кръвен серум и своевременно да се провежда субституираща терапия.

От публикуваните многобройни статии по въпроса за лечение с ЛКИГ в световен мащаб, можем да направим заключение, че това е един много добър метод за справяне с последиците на късната ПБ и осигуряване на по-независим живот за болните. Най-значимото постижение е значителното намаляване на двигателните флуктуации, които са най-инвалидизиращи за пациентите. Добро повлияване се постига и за неволевите движения, които понякога се оказват доста инвалидизиращи за пациентите. Сигнификантно се повишава продължителността на “on”-периода и се намалява тази на “off”- периода. Провеждани са многобройни клинични проучвания с положителни резултати в клиничен аспект, което се потвърждава и от доброто състояние на пациентите след няколкогодишно приложение и лечение с ЛКИГ, което остава постоянно във времето

и с развитие на заболяването. За българската популация има единични научни съобщения за позитивен ефект от лечението, но все още няма обобщени данни на по-голяма група болни относно използването на ЛКИГ и именно това е целта на настоящата дисертация. В България въз основа на нашия осем годишен опит може да се даде позитивна оценка относно лечението като са видими положителните ефекти върху двигателната сфера, емоционалното състояние, независимостта в ежедневните дейности и самочувствието на пациентите.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Целта на настоящата работа е да се проучи един нов за България метод за лечение на късна ПБ и да се направи съпоставка между конвенционална терапия и лечение с ЛКИГ при пациенти с късна Паркинсонова болест.

2. Задачи

За постигане на тази цел е необходимо изпълнението на следните задачи:

1. Изследване на ефекта от лечение върху моторните симптоми при пациенти на перорална терапия и такива на лечение с ЛКИГ
2. Сравняване на тежестта на паркинсоновата симптоматика преди и след започване на лечение с ЛКИГ
3. Изследване влиянието на лечението с ЛКИГ върху двигателните флукуации и дискинезии
4. Изследване на ефекта от лечение върху някои немоторни симптоми при пациенти на перорална терапия и такива на лечение с ЛКИГ
5. Изследване на качеството на живот при пациенти на перорална терапия и такива на лечение с ЛКИГ
6. Сравняване на страничните ефекти от лечението с конвенционална терапия и ЛКИГ
7. Отчитане ролята на витамини от гр. В и хомоцистеин в патогенезата на възникване на полиневропатен синдром при пациенти на лечение с ЛКИГ, както и в началото на лечение с ЛКИГ и една година след проведеното лечение

III. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

1. Клиничен контингент

В настоящата дисертация бяха изследвани пациенти от Клиника за двигателни нарушения за лечение на ПБ при МБАЛНП “Св.Наум” и неврологична клиника на УМБАЛ “Александровска” за периода 2009-2016 г. Също така взеха участие 10 пациента от Medicinische Hochschule, Hannover, Germany през периода м.07-09.2014 г. като част от престой със стипендия от фондация Alexander Von Humboldt. Българските пациенти подписаха Информирано съгласие за участие в проучването. По отношение на немските пациенти получихме разрешение от ръководителя на Клиника по неврология за събиране на информация за пациенти с научна цел.

В дисертацията е използвана както ретроспективна, така и проспективна информация. Изследвах се стационарно болни, преминали през двете неврологични клиници. Бяха включени 126 пациента (116 български и 10 немски пациента) с клинично сигурна диагноза идиопатична ПБ съобразно критериите на UK brain bank и Национален консенсус за диагностика и лечение на ПБ (5). Пациентите бяха разделени в няколко групи:

1. ЛКИГ група пациенти, непосредствено след започване на лечение с ЛКИГ-интестинален гел (1 D) и една година след провеждане на терапия (1Y follow-up)
2. Контролна група пациенти с късна ПБ на перорална терапия
3. Немска група ЛКИГ пациенти

Групата с ЛКИГ пациенти представлява 71 човека (61 български и 10 немски). Те са сравнени с приблизително същия брой болни с късна ПБ от контролната група (55 пациента), като са съобразени възрастовото и полово съответствие на пациентите. Пациентите от контролна група са преминали на стационарно лечение през Клиника за двигателни нарушения за лечение на ПБ за периода 2015-2016 г. Използвахме информация от база данни на МБАЛНП “Св.Наум” посредством търсачка на програма Gamma Codmaster за пациенти с диагноза по МКБ G20 и G25.8. От откритите 1284 пациента, 55 отговаряха на зададените критерии и те бяха включени в проучването, като отново предварително подписаха Информирано съгласие за участие.

Включващи критерии:

- клинично сигурна диагноза идиопатична ПБ, в късна фаза на развитие
- приложена терапия с комбинация от перорални медикаменти в оптимални дози
- липса на тежки придружаващи соматични заболявания

- лек депресивен синдром
- лек когнитивен дефицит

Изключващи критерии:

- Паркинсон (+) синдром или друга причина за паркинсонова симптоматика
- Наличие на изявиени придружаващи заболявания
- Значими отклонения в лабораторните показатели
- Неспазване на терапевтичния режим от страна на пациентите

Изследването е извършено в няколко направления:

1. Двигателна сфера
2. Някои симптоми от немоторната сфера (депресия, когнитивен дефицит, инсомния)
3. Качество на живот
4. Нива на витамини от група В, ФК и хомоцистеин и евентуална връзка с възникването/обострянето на полиневропатия
5. Странични ефекти на терапията с ЛКИГ и усложнения на РЕГ- системата

Първоначално извършихме сравнение между пациенти от ЛКИГ- група непосредствено преди започване на инфузионната терапия и контролна група пациенти по отношение на моторни и немоторни симптоми и качество на живот.

Акцентирахме основно върху сравнението на ЛКИГ пациенти непосредствено след започване на инфузионната терапия и една година след това, като от особено голяма значимост за нас беше изследването на двигателната сфера- продължителност на “on”- и “off”- периода, двигателни флукуации и дискинезии, някои немоторни симптоми, изследване на качеството на живот чрез въпросници, отчитане на странични ефекти на терапията и усложнения на ПЕГ-системата.

Друга съществена насока в нашето проучване е изследване на нива на витамини и хомоцистеин, определяне на нервната проводимост на двигателни и сетивни влакна в долни и горни крайници, полиневропатни изменения и евентуалната им корелация с отклонение във витаминните нива. По отношение на витамини и хомоцистеин изследвахме 10 немски и 23 български пациента. Малкият брой на пациентите произтича от факта, че изследването срещна значителна трудност при българските пациенти, тъй като те трябваше сами да заплатят за него (НЗОК не го реимбурсира). Недостатък представлява и това, че няма достатъчно данни за изходните нива на витамини преди започване на терапията с ЛКИГ при българските пациенти (за хомоцистеин няма никакви) и бихме могли да правим само индиректни заключения. При контролната група болни

няма изследвани витаминни нива. Изследвахме нервна проводимост при 45 български и 10 немски пациента посредством електроневрография. Направихме обобщение за полиневропатните изменения и извършихме корелационен анализ с някои показатели като витаминни нива, хомоцистеин, количество на леводопа.

За целта на проучването бяха използвани различни скали, въпросници, инструментални и лабораторни методи на изследване, а именно: UPDRS, H&Y scale, Treatment response scale (TRS), PDQ-39, EQ-5D SI and EQ-5D VAS, Beck's depression inventory, Mini-mental state examination (MMSE), ЕМГ/ЕНГ, лабораторно изследване на нива на витамини от група В, фолиева киселина, хомоцистеин.

2. Методи

2.1. Клинични методи

2.1.1. Анамнеза

Анамнестични данни са снети щателно при всеки един отделен пациент, като особено внимание сме обърнали на давността на заболяването и наличие на усложнения от дългогодишното развитие и приложеното лечение, а именно двигателни флукутации и дискинезии.

2.1.2. Неврологичен статус

На всички болни е изследван пълен неврологичен статус, като е определена формата на ПБ- предимно ригидно-брадикинетична, предимно треморна или смесена форма. Специално внимание е отделено на двигателните флукутации и степента на развитие и вида на дискинезиите. При изследването сме използвали главно UPDRS III и IV част на скалата. Болните бяха изследвани съответно в "on" и "off"- период. За оценка на общото им състояние и определяне стадия на болестта, в помощ влезе скалата на Hoehn & Yahr.

За отчитане на тремора се проведе треморография.

За изследване на проводимостта по двигателни и сетивни влакна на нервите предимно в долни крайници, се проведеха електромиографски/електроневрографски изследвания. Проучени бяха главно n. peroneus communis и n. tibialis – двигателни и сетивни влакна.

2.2. Скали и въпросници

Унифицирана скала за оценка на ПБ (Unified Parkinson's disease rating scale-UPDRS)

За първи път се прилага през 1987 г. от изследователски екип начело със Steven Fahn. Това е най-използваната скала в неврологичната практика, касаеща пациенти с ПБ.

Тя служи като средство за количествено и качествено отчитане на симптомите на ПБ. Има шест подскали. Първата включва мислене, поведение и настроение на болния, втората е свързана с активност от ежедневните дейности, третата представлява изследване на двигателната активност, четвъртата отчита усложненията от терапията- процента на неволеви движения (дискинезии), петата- стадиране на тежестта на ПБ (скала на Hoehn & Yahr), а шестата е скалата на Schwab and England за ежедневни активности, която се изчислява от 100% до 0% (като 100% е напълно независим в действията си, а 0% прикован към легло и изискващ постоянни грижи от близките си пациент). Тя се прилага по-рядко в България.

I. Мислене, настроение, поведение: интелектуална промяна, разстройство на мисленето, депресия, мотивация.

II. Всекидневни дейности: реч, саливация, гълтане, почерк, рязане на храна, обличане, хигиена, обръщане в леглото, падане, замръзване (при ходене), походка, тремор, сетивни оплаквания – отнасят се за изминалата седмица и се изследват в “on” и “off” периода.

III. Изследване на двигателните функции: говор, лицев израз, тремор в покой, акционен тремор, ригидност, почукване с пръсти, движение на дланите, бързи алтерниращи движения на дланите, подвижност на крака, ставане от стол, стойка, походка, стабилност на стойката, брадикинеза.

IV. Усложнения от терапията: дискинезии, off-периоди, разстройства на съня, анорексия, гадене, повръщане, ортостатизъм.

Скалата се прилага чрез интервю и клинично наблюдение. Някои въпроси изискват няколко оценки, които се отнасят за всеки отделен крайник или за главата. Максималният резултат е 199 точки (за първите три части – 124 точки) и показва тежка инвалидизация, а 0 представлява липса на такава.

Модифицирана скала на Hoehn и Yahr (Modified Hoehn and Yahr scale – H&Y scale)

Модифицираната скала на Hoehn & Yahr е създадена през 1967 г. и дава оценка за прогресията на симптомите на ПБ. Тя се разделя на следните пет стадия:

Стадий 0 - Без белези на болестта

Стадий 1- Симптомите засягат едната страна на тялото

Стадий 1.5 - Симптомите са едностранни, но има засягане и на аксиалната мускулатура

Стадий 2 - Симптомите са двустранни, без нарушаване на равновесието

Стадий 2.5 - Леко двустранно засягане от симптомите на болестта със самостоятелно възстановяване на баланса

Стадий 3 - Умерено двустранно засягане от симптомите на болестта, нарушен баланс, физически независим

Стадий 4 - Тежка инвалидизация, но все още може да стои и ходи без помощ

Стадий 5 - На инвалидна количка или на легло

Treatment response scale (TRS)

- скала за отчитане на терапевтичния отговор

Представява скала за отчитане на колебания в състоянието при лечение с антипаркинсонови медикаменти и в частност за лечение с ЛКИГ. Тя е сравнително лесна за използване. Наблюдаващият медицински персонал, пациентът или близките му нанасят почасово различните промени в състоянието. Може да се отбелязва с 0, +1,+2,+3, -1, -2, -3, като “0” е стабилно състояние, в което пациентът е отпуснат и няма неволеви движения. С +1,+2,+3 се отбелязва наличието на леки, умерени или изразени дискинезии, а с -1, -2, -3 се отчита сковано състояние, пациентът може да е с болезнени дистонии или в “off”- период. Има отделна графа за отбелязване на тремор. Отбелязва се стартирането на интестиналната инфузия (напр. в 07.00 ч) след което почасово се отбелязва неврологичното състояние на пациента, отделните точки се свързват в линия. Отбелязва се края на инфузията (напр. 22.00 ч). Записват се стойностите съответно на сутрешна, почасова и допълнителна доза и се отчита колко пъти се е правила допълнителна доза, ако е имало нужда. Целта на терапията е линията, която се получава от свързването на отделните точки да е максимално близка до правата и да не се наблюдават пикове и спадове в състоянието (флуктуации). Процедурата с попълването на скалата се извършва всеки ден след стартиране на инфузията до достигане на стабилно състояние.

Beck's depression inventory (BDI)- въпросник за депресия на Beck

Въпросникът е въведен за първи път през 1961 г. за изследване на тежестта на депресията при психиатрично болни пациенти. Понастоящем се използва широко в неврологичната практика при пациенти с ПБ. Състои се от 21 въпроса, като тези от 1-13

отразяват психическата сфера, а от 14-21 се отнасят към физическите оплаквания. Всеки въпрос има четири отговора, степенувани от “0” до “3”, като пациентът може да загради само една от стойностите. Колкото по-ниска е стойността, толкова по-малка е вероятността за депресивна симптоматика. Сумата от всички въпроси определя тежестта на депресията, като тя може да се определи по следния начин:

0-9 т- норма

10-19 т- лека депресия

20-29 т- умерена депресия

30-63 т- тежка депресия

Използването на скалата разбира се не може да замени преглед от психиатър, но може да даде ориентировъчна представа за състоянието на пациента. Много често депресивната симптоматика предхожда изявата на паркинсоновите симптоми. При ненавременна лекувана депресия оплакванията може да се задълбочат. Понякога паркинсоновите симптоми може да замаскират депресивните и един депресивен синдром да остане неразпознат.

Mini mental state examination (MMSE)

Скалата MMSE е създадена през 1975 г. за оценка на когнитивен дефицит и е особено полезна при пациенти с деменция за оценка на терапевтичния отговор от провежданото лечение. Скалата се състои от 11 въпроса и е сравнително лесна и бърза за приложение. Практически всеки лекар би могъл да я използва в своята практика. Въпросите са ориентирани към различни сфери на когницията- ориентация, внимание, памет, реч и конструктивен праксис. Скалата е валидирана за българската популация и е доказано нейното значение за оценка на когнитивните функции. Различните въпроси могат да бъдат оценени с различни точки, в зависимост от специфичността си, като максимумът е 5 точки (напр. за въпросите свързани с ориентация и внимание). Максималният брой точки е 30. В зависимост от получения резултат, когнитивният дефицит може да се раздели на лек, умерен и тежък. Скалата има и някои недостатъци: възрастта, образованието и социалният статус могат да окажат позитивен/негативен ефект при отговаряне на въпросите. По-младите и образовани хора показват по-добър резултат. Освен това със скалата не могат да се оценят някои екзекутивни функции, които се засягат рано в хода на деменция и не могат да се отличат лица с минимални когнитивни нарушения, преди изява на дементен синдром.

Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39)

PDQ-39 е разработен през 1995 г. от Peto и съавтори. Състои се от 39 въпроса касаещи ежедневни дейности като готвене, домашна работа, миене, обличане, ходене, психично състояние, взаимоотношения с хората, концентрация и др. Въпросите са подразделени в отделни категории- двигателна дейност, всекидневни задължения, емоционално благополучие, неудобство, социална подкрепа, познавателни способности, общуване, телесен дискомфорт. Има пет възможности за отговор, степенувани в следния ред: никога, от време на време, понякога, често, винаги (изобщо не мога да го извърша). Пациентът може да даде само един отговор. Оценката се изчислява по съответна формула, като високите стойности на резултата съответстват на по-ниско качество на живот. Въпросникът засяга различни сфери от живота- психологическа, физическа и социална. Разбира се има и някои недостатъци- не включва въпроси свързани със съня и сексуалната активност. Въпросникът е преведен и валидизиран за българската популация.

EQ-5D-3L

Тази версия на въпросника е създадена през 2001 г. от EuroQol Group. Състои се от две части- дескриптивна система и Визуално-аналогова скала (EQ-VAS). Дескриптивната част включва 5 направления: подвижност, самообслужване, обичайни дейности, болки/неразположения, тревожност/депресия. Пациентът бива помолен да отговори на всеки от зададените въпроси като може да избере един от три вероятни отговора- “нямam никакви затруднения”, “имам известни затруднения”, “имам сериозни затруднения”. Отговорите нямат цифрово измерение и дават косвена оценка за състоянието на пациента. Представяват качествена оценка. По отношение на визуално-аналоговата скала, пациентът трябва да отбележи на 20-сантиметрова вертикална скала от “0” до “100” моментното си състояние, като “0” отговаря на най-лошото здравословно състояние, а “100” на най-доброто. Представява количествен метод за оценка. Оценяването става с прокаране на линия до степента (числото), която смятаме, че отговаря на моментното ни здравословно състояние. Това може да представлява трудност при паркинсонци поради тремор или скованост, поради тази причина напоследък болните се инструктират да отбележат със символ хикс “X” величината (числото), след което в отделно квадратче да запишат нейната стойност.

Чрез електронна поща се свързахме със създателите на въпросника и получихме разрешение за неговото ползване, като дори ни беше предоставена българска версия. Тъй като отделните подкатегории нямат реална числена стойност, бяхме посъветвани да изследваме общ индекс: summary index, SI. За целта трябваше да изберем от два метода на изследване: TTO и VAS value set. Първият отчита състоянието на пациента във времеви интервал (години). Вторият лесно може да се използва за дескриптивен анализ, като за българската популация липсват данни и бяхме посъветвани да използваме информация от Обединеното кралство. Информация за 2997 пациента е използвана за получаване на крайните резултати, като в анализа са залегнали включващи и изключващи критерии. Отговорите на въпросите в първата част на въпросника условно са означени с 1, 2 и 3. На базата на тези отговори се построяват числови редици, напр. 12112, 21311, 21212, като състояние 11111 отговаря на отлично здравословно състояние и липса на болест.

UK VAS value set		Пример: стойности за здравословно състояние 21232	
Пълно здраве (11111)	1	Пълно здраве	= 1
Поне един резултат 2 или 3 (константа)	- 0.155	Минус константа	- 0.155
Поне един резултат 3 (N3)	- 0.215	Минус N3	- 0.215
Подвижност = 2	- 0.071	Минус П ниво2	- 0.071
Подвижност = 3	- 0.182		
Самообслужване = 2	- 0.093	Минус С ниво 1	- 0.000
Самообслужване = 3	- 0.145		
Обичайни дейности = 2	- 0.031	Минус ОД ниво 2	- 0.031
Обичайни дейности = 3	- 0.081		
Болки/Неразположения = 2	- 0.084		
Болки/Неразположения = 3	- 0.171	Минус Б/Н ниво 3	- 0.171
Тревожност/Депресия = 2	- 0.063	Минус Т/Д ниво 2	- 0.063
Тревожност/Депресия = 3	- 0.124		
		Състояние 21232	= 0.294

Математическият модел за изчисление на здравословно състояние X е следният:

$$X = 1 - 0.155 - 0.071 П2 - 0.182 П3 - 0.093 С2 - 0.145 С3 - 0.031 ОД2 - 0.081 ОД3 - 0.084 Б/Н2 - 0.171 Б/Н3 - 0.063 Т/Д2 - 0.124 Т/Д3 - 0.215 N3,$$

Където П= подвижност, С= самообслужване, Б/Н= болки/неразположения, Т/Д= тревожност/депресия.

Въз основа на тази формула, здравословните състояния и информацията от UK VAS, бяха изчислени следните общи индекси:

UK VAS

Здр. с-ние	Общ индекс	Здр. с-ние	Общ индекс	Здр. с-ние	Общ индекс
11111	1.000	12233	0.211	21132	0.325
11112	0.782	12311	0.456	21133	0.264
11113	0.506	12312	0.393	21211	0.743
11121	0.761	12313	0.332	21212	0.680
11122	0.698	12321	0.372	21213	0.404
11123	0.422	12322	0.309	21221	0.659
11131	0.459	12323	0.248	21222	0.596
11132	0.396	12331	0.285	21223	0.320
11133	0.335	12332	0.222	21231	0.357
11211	0.814	12333	0.161	21232	0.294
11212	0.751	13111	0.485	21233	0.233
11213	0.475	13112	0.422	21311	0.478
11221	0.730	13113	0.361	21312	0.415
11222	0.667	13121	0.401	21313	0.354
11223	0.391	13122	0.338	21321	0.394
11231	0.428	13123	0.277	21322	0.331
11232	0.365	13131	0.314	21323	0.270
11233	0.304	13132	0.251	21331	0.307
11311	0.549	13133	0.190	21332	0.244
11312	0.486	13211	0.454	21333	0.183
11313	0.425	13212	0.391	22111	0.681
11321	0.465	13213	0.330	22112	0.618
11322	0.402	13221	0.370	22113	0.342
11323	0.341	13222	0.307	22121	0.597
11331	0.378	13223	0.246	22122	0.534
11332	0.315	13231	0.283	22123	0.258
11333	0.254	13232	0.220	22131	0.295
12111	0.752	13233	0.159	22132	0.232
12112	0.689	13311	0.404	22133	0.171
12113	0.413	13312	0.341	22211	0.650
12121	0.668	13313	0.280	22212	0.587
12122	0.605	13321	0.320	22213	0.311
12123	0.329	13322	0.257	22221	0.566
12131	0.366	13323	0.196	22222	0.503
12132	0.303	13331	0.233	22223	0.227
12133	0.242	13332	0.170	22231	0.264
12211	0.721	13333	0.109	22232	0.201
12212	0.658	21111	0.774	22233	0.140
12213	0.382	21112	0.711	22311	0.385
12221	0.637	21113	0.435	22312	0.322

12222	0.574	21121	0.690	22313	0.261
12223	0.298	21122	0.627	22321	0.301
12231	0.335	21123	0.351	22322	0.238
12232	0.272	21131	0.388	22323	0.177
22331	0.214	31223	0.209	33122	0.156
22332	0.151	31231	0.246	33123	0.095
22333	0.090	31232	0.183	33131	0.132
23111	0.414	31233	0.122	33132	0.069
23112	0.351	31311	0.367	33133	0.008
23113	0.290	31312	0.304	33211	0.272
23121	0.330	31313	0.243	33212	0.209
23122	0.267	31321	0.283	33213	0.148
23123	0.206	31322	0.220	33221	0.188
23131	0.243	31323	0.159	33222	0.125
23132	0.180	31331	0.196	33223	0.064
23133	0.119	31332	0.133	33231	0.101
23211	0.383	31333	0.072	33232	0.038
23212	0.320	32111	0.355	33233	-0.023
23213	0.259	32112	0.292	33311	0.222
23221	0.299	32113	0.231	33312	0.159
23222	0.236	32121	0.271	33313	0.098
23223	0.175	32122	0.208	33321	0.138
23231	0.212	32123	0.147	33322	0.075
23232	0.149	32131	0.184	33323	0.014
23233	0.088	32132	0.121	33331	0.051
23311	0.333	32133	0.060	33332	-0.012
23312	0.270	32211	0.324	33333	-0.073
23313	0.209	32212	0.261		
23321	0.249	32213	0.200		
23322	0.186	32221	0.240		
23323	0.125	32222	0.177		
23331	0.162	32223	0.116		
23332	0.099	32231	0.153		
23333	0.038	32232	0.090		
31111	0.448	32233	0.029		
31112	0.385	32311	0.274		
31113	0.324	32312	0.211		
31121	0.364	32313	0.150		
31122	0.301	32321	0.190		
31123	0.240	32322	0.127		
31131	0.277	32323	0.066		
31132	0.214	32331	0.103		
31133	0.153	32332	0.040		
31211	0.417	32333	-0.021		
31212	0.354	33111	0.303		
31213	0.293	33112	0.240		
31221	0.333	33113	0.179		
31222	0.270	33121	0.219		

Според EuroQol Group, не може да се извърши валидизиране на въпросника EQ-5D-3L за целите на настоящото клинично проучване, тъй като контингентът от болни е

твърде малък и би следвало това да се направи за по-голяма популация (например всички болни с късна Паркинсонова болест в България).

2.3. Инструментални методи на изследване

Електроневрографски изследвания- ЕМГ/ЕНГ

Методът се използва с цел изследване на проводимостта по двигателни и сетивни нервни влакна в долни и горни крайници. Увреждането на периферния нерв може да протече като сегментна демиелинизация, аксонна дегенерация или комбинация от двете. Сегментната демиелинизация се проявява със забавяне на скоростта на провеждане по периферните двигателни и/или сетивни влакна. Аксонната дегенерация се извява със спадане на амплитудата на М вълната и удължаване на нейната продължителност. Българските пациенти бяха изследвани в нашата електрофизиологична лаборатория, а немските- в Medicinische Hochschule, Hannover.

2.4. Лабораторни изследвания

В съображение влиза изследване на ниво на Вит. В12, фолиева киселина и хомоцистеин. По лабораторни данни референтните стойности за България на Вит. В12 са 246-911 pg/ml, за фолиева киселина >5 ng/ml, а за хомоцистеин не трябва да превишават 15 umol/l. Някои от резултатите за Вит. В12 и фолиева киселина бяха дадени съответно в pmol/l и nmol/l (в зависимост от метода на изследване в различните лаборатории) като се направиха преизчисления за преобразуване в една и съща мерна единица. Нашите резултати бяха уеднаквени и с тези от немската лаборатория.

2.5. Статистически методи на изследване

1. Дескриптивна статистика

- средна аритметична, медиана – мерки за оценка на централната тенденция;
- стандартно отклонение – мярка за оценка на разсейването;
- честотни таблици - *абсолютни честоти* – броят на единиците в отделно взета група; *относителни честоти* – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;

– графично представяне на резултатите - *стълбовидни и бокс-плот диаграми*- за представяне на обобщаващи статистически характеристики, *секторни диаграми*- представяне на относителни честоти.

2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) или тест на Shapiro-Wilk – за сравнение на формата на честотните разпределения на количествените променливи с формата на нормалното разпределение.

3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – за изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории. Теста се основава на кръстосана таблица (таблица на спрегнатост)

4. Т-тест при две независими групи (Independent-Samples T-test) – сравняване на две независими групи при нормално разпределение на изследваната променлива.

5. Т-тест при две зависими групи (повторни измервания) (Paired Samples T-Test) - сравняване на две зависими групи при нормално разпределение на изследваната променлива.

6. Непараметричен тест на Friedman – сравняване на повече от две зависими групи (повторни измервания), при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение

7. Непараметричен тест на Kruskal-Wallis при сравняване на повече от две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

8. Непараметричен тест на Mann-Whitney при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

9. Непараметричен тест на Wilcoxon (Signed Ranks Test) при сравняване на две зависими групи (повторни измервания) – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

10. Корелационен коефициент на Pearson за изследване на корелационните връзки между две количествени променливи с нормално разпределение.

11. Рангов корелационен коефициент на Spearman за изследване на корелационните връзки между две променливи измерени в рангова скала или количествени променливи без нормално разпределение.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността е по-малка от α . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

2.6. Етични аспекти

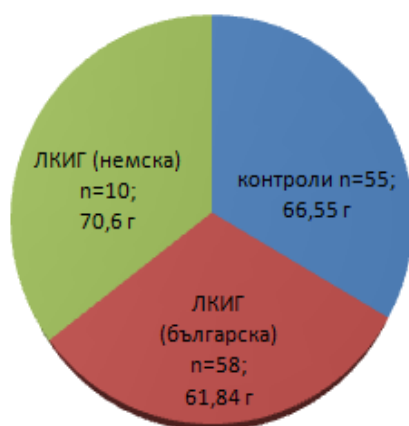
Осъществяването на проучването е съобразено с националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазването на анонимността на участниците. Изготвянето на протоколите е в съответствие с принципите, залегнали в декларацията от Хелзинки, изискванията за добра клинична практика, както и съобразно действащото законодателство в България и Германия. Преди включването си в проучването, всеки участник получи писмена и устна информация относно естеството на проучването, неговите цели и задачи, методи на изследване и лечение. Пациентите подписаха Информирано съгласие за участие. Разрешение за участие в изследването бе взето от директора на УМБАЛНП “Св.Наум”, началниците на неврологични клиники в УМБАЛНП “Св.Наум” и УМБАЛ “Александровска”, както и от началника на неврологична клиника на Medicinische Hochschule, Hannover, Germany.

IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Демографски характеристики на трите групи пациенти

1.1. Възраст

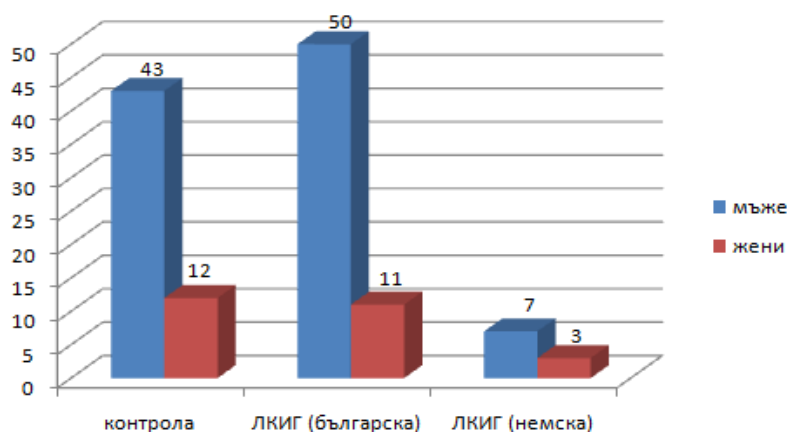
При сравняване на трите групи пациенти- контролна група (55 пациента), ЛКИГ (българска) (58 пациента), ЛКИГ (немска) (10 пациента) се отчита, че средната възраст на започване на лечение при българските пациенти на инфузионна терапия е 61,84 г., в контролната група е 66,55 г., а при немските: 70,60 г. (**Фигура 2**). За българския контингент се получава усреднена стойност от 64 години ($64,13 \pm 7,64$). При провеждане на анализ се отчита статистически значима разлика ($p=0,001$), което практически представлява разлика от само 5 години във възрастта на пациентите от двете групи, като по-млади при започване на лечение са тези от ЛКИГ групата. При немските пациенти има забавяне от 8,76 години (средна възраст $70,60 \pm 9,56$) във времето на започване на терапията, което при сравнение с българските пациенти представлява статистически значима разлика в показателя ($p=0,007$). Това би могло да се дължи на факта, че няма ограничение във възрастовата граница за започване на терапия в Германия. Друг фактор е по-голямата продължителност на живота на населението в Европа, по-добрите социално-икономически фактори, високото ниво на здравеопазване и отлагане във времето на инфузионната терапия.



Фигура 2. Възрастово разпределение на болните от ЛКИГ групи и контрола

1.2. Пол

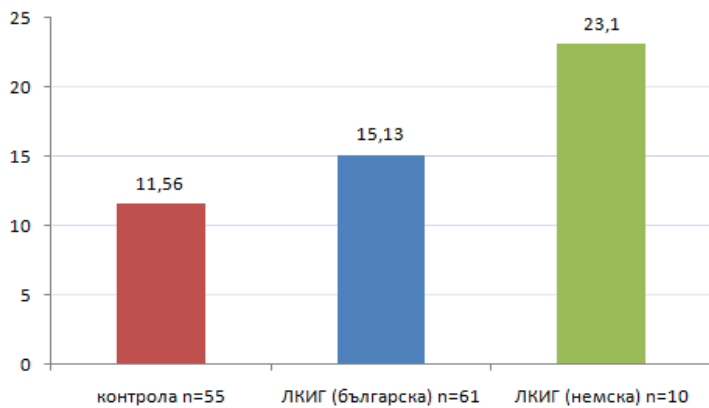
В ЛКИГ (българска) група има 50 мъже и 11 жени, което представлява съответно 82% и 18% от общия сбор от 61 човека. В контролната група са представени 43 пациента от мъжки пол и 12 от женски пол (общо 55), което формира 78,2% и 21,8% от общия сбор пациенти за групата, а в немската група: 7 мъже (70%) и 3 жени (30%) (Фигура 3). Не се открива статистически значима разлика по сравнявания показател “пол” за трите групи.



Фигура 3. Полово разпределение на контингента

1.3. Продължителност на заболяването

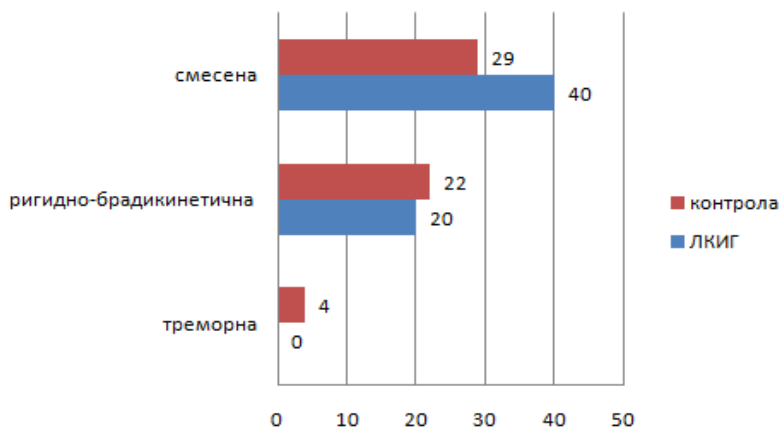
На **фигура 4** е представено разпределението на пациентите от трите групи по отношение продължителност на заболяването. При тяхната съпоставка прави впечатление разлика от около три години по-голяма продължителност в полза на ЛКИГ (българска) група ($15,13 \pm 4,9$) сравнено с контролна група ($11,56 \pm 4,95$), която е статистически значима ($p < 0,001$), но несигнификантна от клинична гледна точка. Средната продължителност на заболяването за двете групи е около 13 години ($13,44 \pm 5,22$), като диапазонът на развитие на болестта е доста голям (от 6 до 25-26 години). При немските пациенти средната продължителност на заболяването е 23 години ($23,10 \pm 7,34$), откъдето произтича статистически значима разлика с българската група на инфузионна терапия ($p = 0,002$).



Фигура 4. Разпределение по продължителност на заболяването в години

1.4. Форми на Паркинсонова болест

За категоризиране на отделните форми на ПБ е използван тестът на Fisher. От **фигура 5** е видно, че и в двете групи преобладават пациенти със смесена форма на заболяването: 40/29 (ЛКИГ/контрола), следват пациенти с ригидно-брадикинетична форма: 20/22 (ЛКИГ/контрола) и най-малък е броят на болните с чиста треморна форма, като за контролната група са само 4, а в ЛКИГ групата няма нито един. Не се наблюдава статистически значима разлика по показател “форма на ПБ” в двете групи.

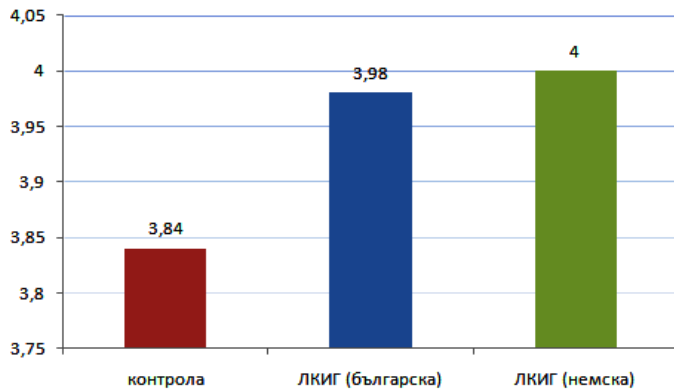


Фигура 5. Форми на Паркинсоновата болест. Данните са представени в брой пациенти.

1.5. Hoehn&Yahr скала

По отношение скалата на Hoehn & Yahr (изследването е проведено за “off”-период) се отчита прогресия на заболяването от стадий 3 до стадий 5. При ЛКИГ (българска) група двама от пациентите (3,4%) са в трети стадий. Най-голям е броят на

пациентите в четвърти стадий- общо 56 (94,9%). Само един пациент е в пети стадий. Чрез метода на Mann-Whitney е отчетена статистически значима разлика ($p=0,027$), която всъщност не е клинично значима, защото средната стойност на показателя е съизмерима за двете групи (ЛКИГ (българска) и контроли). За немските пациенти средната оценка е 4, като не се открива статистически значима разлика с българските пациенти (**Фигура 6**).



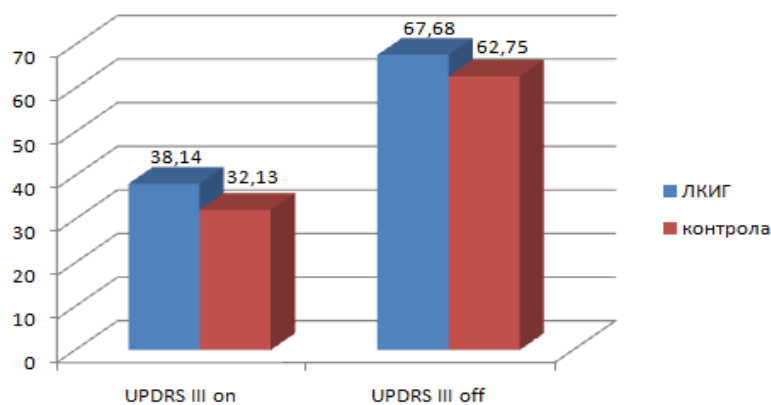
Фигура 6. Скала на Hoehn&Yahr

2. Сравнение на ЛКИГ група непосредствено преди започване на инфузионна терапия с контролна група

2.1 Двигателна сфера

2.1.1. UPDRS III-on, UPDRS III-off

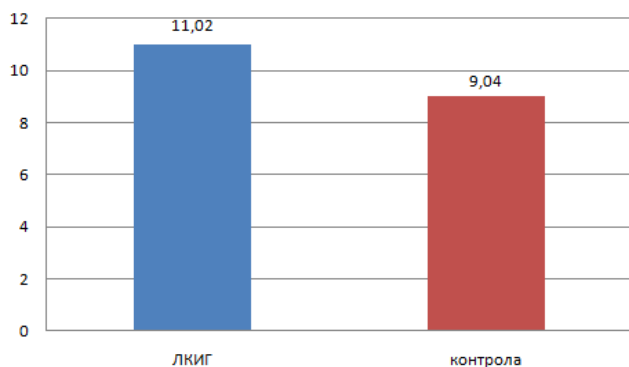
При ЛКИГ групата се отчита по-изразено нарушение на двигателната симптоматика както за “on” ($38,14 \pm 10,07$), така и за “off” периода ($67,68 \pm 10,63$), сравнено с контролната група ($32,13 \pm 8,65$, $62,75 \pm 10,05$) (**Фигура 7**). При двете групи се отбелязва статистически значима разлика за “on” периода ($p=0,001$) и съответно за “off” периода ($p=0,012$), т.е пациентите от ЛКИГ група имат малко по-изразени двигателни нарушения сравнени с приблизително същия брой пациенти на перорална терапия.



Фигура 7. Разпределение на пациенти в група/контрола по отношение на UPDRS III on/off

2.1.2. UPDRS IV обща оценка

По отношение на четвъртата част на UPDRS скалата, касаеща усложненията от терапията- наличие на дискинезии, двигателни флуктуации и нарушение в някои немоторни симптоми, отново се наблюдават оплаквания с малко по-изразена тежест за ЛКИГ групата ($11,02 \pm 2,754$) сравнено с контролната ($9,04 \pm 2,372$). Отчита се сигнификантна статистическа разлика като е използван тестът на Mann-Whitney ($p < 0,001$). Разпределението е представено на **фигура 8**.

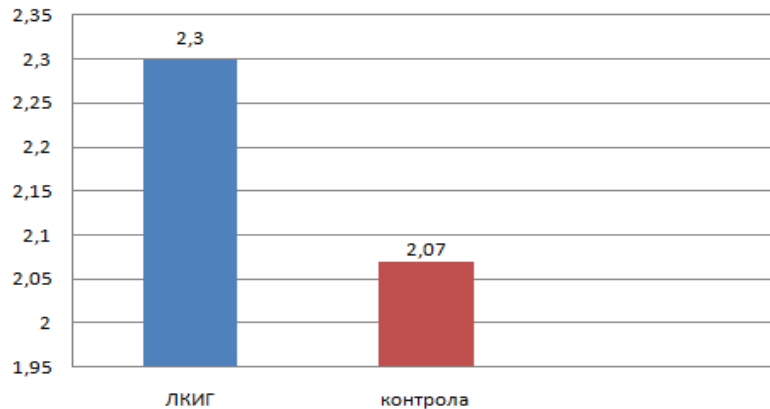


Фигура 8. Разпределение ЛКИГ група/контрола по обща оценка на UPDRS IV

За пълнота на изследването сме проучили поотделно две подкатегории от UPDRS IV- продължителност на “off” периода и продължителност на дискинезиите.

2.1.3. Продължителност на “off” периода (39 въпрос от UPDRS IV)

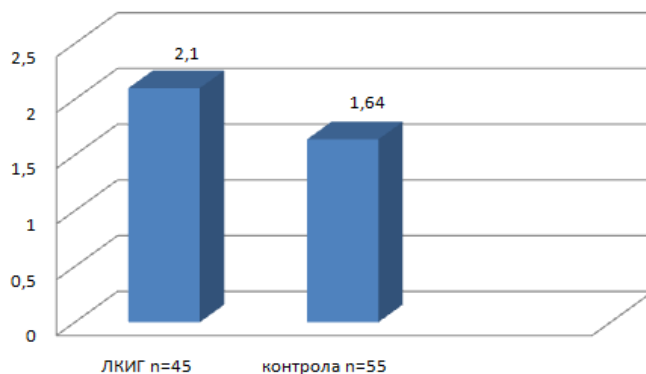
Разпределение, касаещо продължителност на ‘off’- периода е представено на **фигура 9**. Отново се отчита, че в ЛКИГ групата продължителността на “off”- периода е малко по-голяма ($2,30\pm 0,53$) сравнено с контролната група пациенти ($2,07\pm 0,38$), като може да заема от 76-100% за будната част на деня при някои болни. Това води до статистически значима разлика в изследвания показател ($p=0,011$).



Фигура 9. Разпределение по показател продължителност на “off”- периода

2.1.4. Продължителност на дискинезиите (32 въпрос от UPDRS IV)

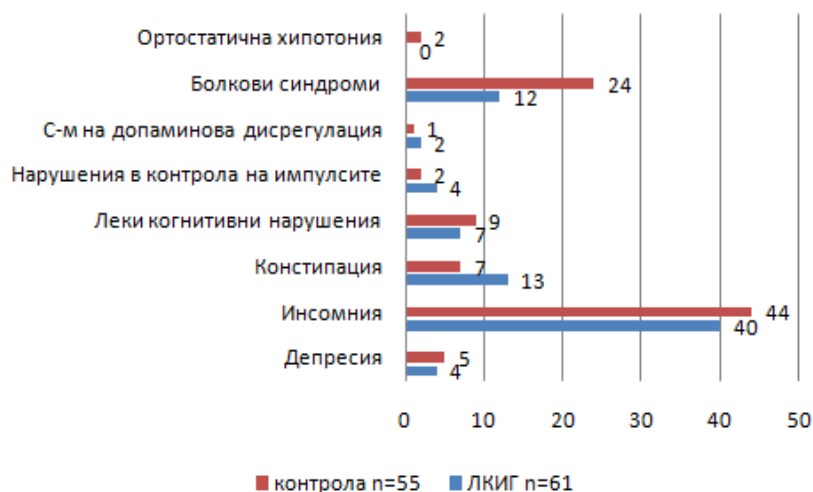
При ЛКИГ групата дискинезиите са с по-голяма продължителност ($2,10\pm 0,68$) сравнено с контролната група ($1,64\pm 0,62$), което представлява статистически значима разлика в изследвания показател ($p<0,001$) и е представено на **фигура 10**.



Фигура 10. Разпределение по показател продължителност на дискинезиите

2.2. Немоторни симптоми

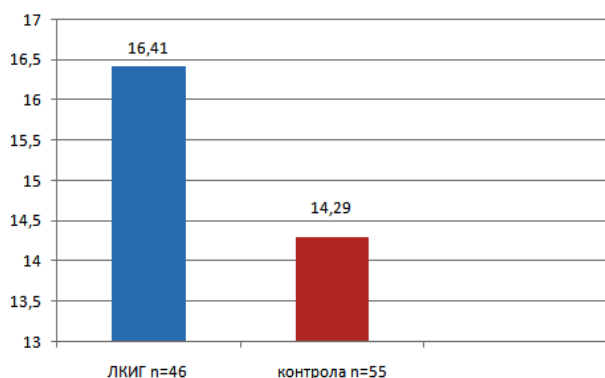
Немоторните симптоми са широко застъпени в двете групи пациенти. Най-често срещаните са депресия, инсомния, констипация, леки когнитивни нарушения, нарушение в контрола на импулсите, синдром на допаминова дисрегулация, ортостатична хипотония и болкови синдроми (**Фигура 11**). Най-широко застъпени са инсомния, констипация и болкови синдроми. Оказва се, че за контролната група с най-голяма тежест е изявена инсомнията (80%), следвана от болковите синдроми (43,6%). В ЛКИГ групата най-проявена е инсомнията (88,9%), следвана от констипация (21,3%) и болкови синдроми (19,7%). При съпоставка се отчита статистически значима разлика между двете групи ($p=0,008$) единствено при болковите синдроми.



Фигура 11. Разпределение на немоторните симптоми в група и контрола (представен е брой пациенти)

2.2.1. Въпросник на Векс за депресия

С въпросник на Векс за депресия изследвахме 55 контроли и 46 пациента от ЛКИГ групата. Оказва се, че болните и от двете групи имат леко изразена депресивна симптоматика ($16,41 \pm 4,11$; $14,29 \pm 4,16$). При тяхната съпоставка се открива статистически значима разлика ($p=0,011$). Данните са представени на **фигура 12**.



Фигура 12. Разпределение на пациентите по показател “лека депресивна симптоматика”

2.2.2. Изследване на когнитивни функции с MMSE

При сравнение между двете групи не се открива статистически значима разлика по отношение на когницията, като средният резултат за ЛКИГ групата е 27,82 т., а за контролната група - 28,33 т. Данните са представени на **таблица 2**.

Таблица 2. Разпределение на пациентите по показател “когниция”

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
MMSE	Контроли	55	28,33	2,07	30,00	24,00	30,00	0,282
	ЛКИГ (българска)	49	27,82	2,57	29,00	19,00	30,00	

2.2.3. Изследване нарушенията на съня

При сравнение между двете групи прави впечатление високият процент на безсъние при пациентите- 80% за контролната група и близо 90% за ЛКИГ. Не се открива статистически значима разлика в изследвания показател ($p=0,228$).

Таблица 3. Разпределение на пациенти от контролна група и ЛКИГ група по показател “безсъние”

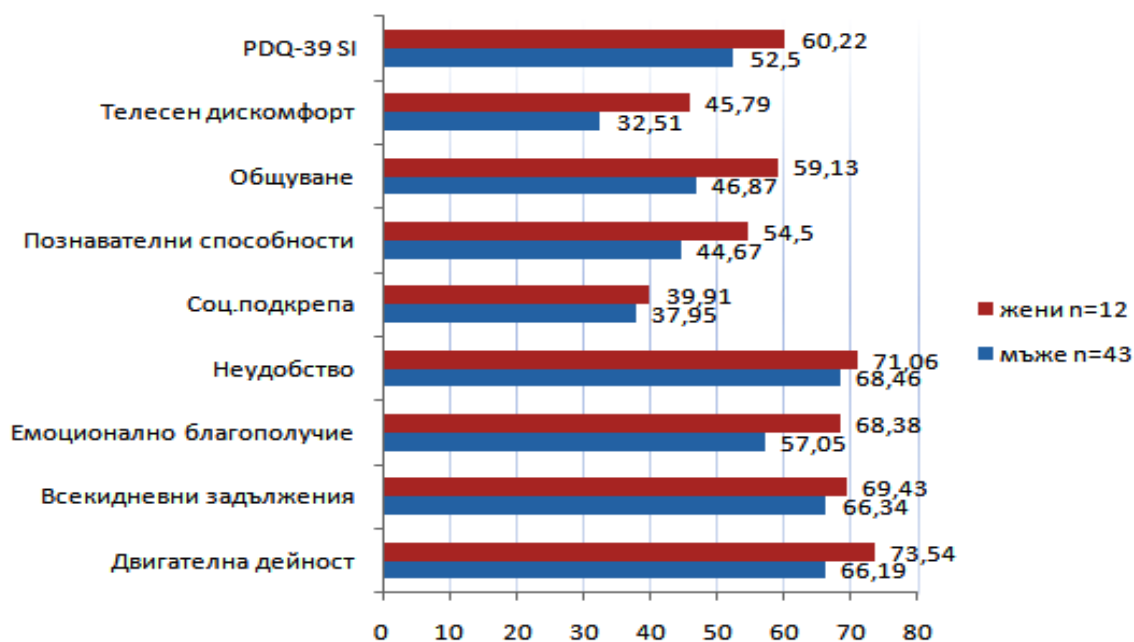
Безсъние	Статистика	Група		Общо	χ^2	df	p
		Контрола	ЛКИГ				
нямам безсъние	N	11	5	16	1,455	1	0,228
	%	20,0%	11,1%	16,0%			
страдам от безсъние	N	44	40	84			
	%	80,0%	88,9%	84,0%			
Общо	N	55	45	100			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

2.3. Въпросници за качество на живот

За нас интерес представляваше половото разпределение между мъже и жени, наличието на разлика във възприятията към заболяването при двата пола и доколко това влияе на общото състояние и качеството на живот на пациентите. Пациентите попълниха еднократно въпросниците.

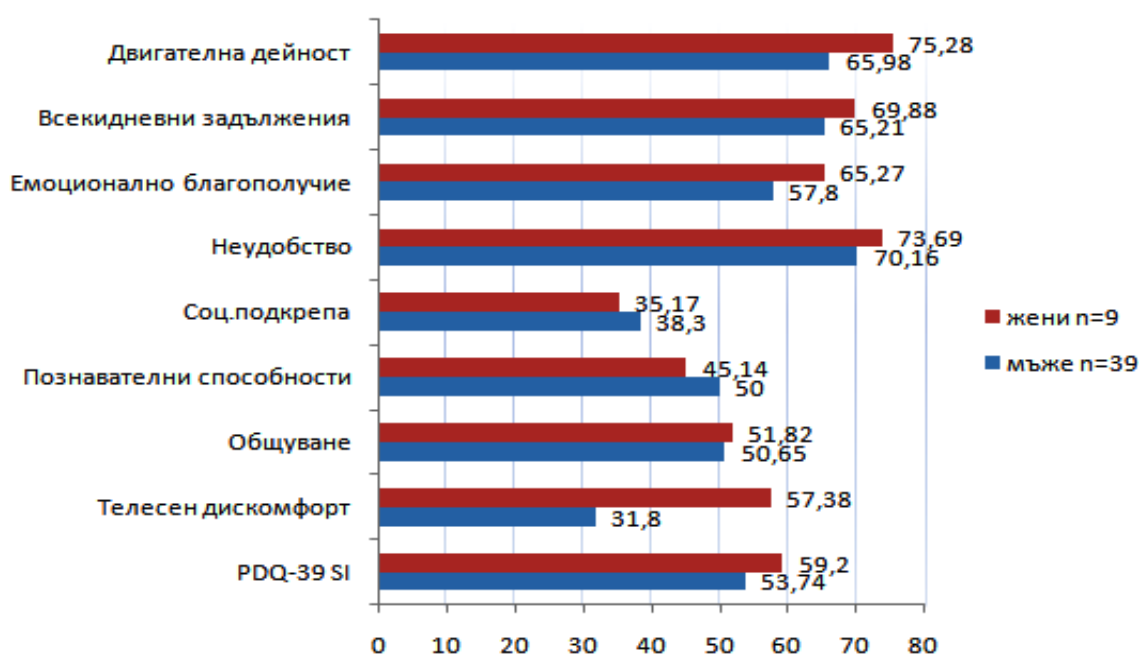
2.3.1. Въпросник PDQ-39

От направения анализ между мъже и жени от контролна група (**Фигура 13**) е видно, че най-голяма разлика, със статистически значима достоверност ($p=0,012$) има по отношение на подкатегория “общуване”. Жените в късна фаза на ПБ на перорална терапия имат по-големи проблеми в общуването ($59,13\pm 14,67$) сравнено с мъжете от същата група ($46,87\pm 14,17$). Доближаваща се до статистически значима разлика между двата пола е и подкатегория “емоционално благополучие” ($68,38\pm 6,77$)($57,05\pm 15,26$)($p=0,018$). По отношение на подкатегории “двигателна дейност”, “всекидневни задължения”, “неудобство”, “социална подкрепа”, “познавателни способности” и “телесен дискомфорт”, няма статистически значима разлика между двата пола, но отново женският пол е по-уязвим и с по-лоши показатели, което се отразява и на общия индекс между двата пола ($p=0,013$).



Фигура 13. Въпросник PDQ-39, контроли. Използван е тест на Mann-Whitney PDQ-39 SI (Summary index, общ индекс)

В групата на пациентите с ЛКИГ най-голяма статистически значима разлика между мъже и жени се наблюдава за подкатегория “телесен дискомфорт” ($p=0,005$)(Фигура 14). Жените изпитват около два пъти повече (44,57%) болки и страдания свързани със заболяването ($57,38\pm 20,19$), в сравнение с представителите от мъжки пол ($31,80\pm 22,36$). Второ по честота се нарежда нарушението на “двигателната дейност” ($p=0,019$), като отново жените са по-засегнати от симптомите на заболяването ($75,28\pm 9,88$) от мъжете ($65,98\pm 11,48$). По отношение на останалите подкатегории не се отчита статистически значима разлика между двата пола за тази група, но отново, както и при контролите, женският пол е с по-лоши показатели във всички изследвани подкатегории



Фигура 14. Въпросник PDQ-39, ЛКИГ група.

PDQ-39 SI (Summary index, общ индекс)

2.3.2. Въпросник EQ-5D

При пациентите и от двете групи преобладаващият отговор на въпросите е “имам известни затруднения”, следван от отговор “имам сериозни затруднения”.

А) При подкатегория “подвижност” няма значима разлика в оценката на състоянието между двата пола при двете групи (Таблица 4).

Таблица 4. Подкатегория “подвижност” на EQ-5D

Група	EQ-5D подвижност		Мъже	Жени	Общо	р
Контроли	2	N	35	10	45	0,878
		%	81,4%	83,3%	81,8%	
	3	N	8	2	10	
		%	18,6%	16,7%	18,2%	
ЛКИГ	1	N	1	0	1	0,343
		%	2,6%	0,0%	2,1%	
	2	N	38	8	46	
		%	97,4%	88,9%	95,8%	
	3	N	0	1	1	
		%	0,0%	11,1%	2,1%	

1- “нямам затруднения”; 2- “имам известни затруднения”; 3- “имам сериозни затруднения”

Б) За подкатегория “самообслужване” (Таблица 5) в контролната група не се наблюдава разлика между двата пола. При ЛКИГ група 31 от 39 мъже (79,5%) съобщават за известен дискомфорт и затруднение при самообслужване, а всяка втора жена (общ брой 9) споделя, че има сериозни затруднения при самообслужването. От тук произтича и статистически значима разлика между двата пола за тази подкатегория ($p=0,016$).

Таблица 5. Подкатегория “самообслужване” на EQ-5D

Група	EQ-5D (1D) самообслужване		Мъже	Жени	Общо	р
Контроли	1	N	3	0	3	0,099
		%	7,0%	0,0%	5,5%	
	2	N	36	8	44	
		%	83,7%	66,7%	80,0%	
	3	N	4	4	8	
		%	9,3%	33,3%	14,5%	
ЛКИГ	1	N	2	1	3	0,016
		%	5,1%	11,1%	6,3%	
	2	N	31	3	34	
		%	79,5%	33,3%	70,8%	
	3	N	6	5	11	
		%	15,4%	55,6%	22,9%	

1- “нямам затруднения”; 2- “имам известни затруднения”; 3- “имам сериозни затруднения”

В) При подкатегории “обичайни дейности” и “болки/неразположения” (Таблицы 6 и 7) няма статистически значима разлика между двата пола и от двете групи, но все пак прави

впечатление, че жените от ЛКИГ групата имат по-силно субективно възприятие за тежестта на оплакванията.

Таблица 6. Подкатегория “обичайни дейности” на EQ-5D

Група	EQ-5D обичайни дейности		Мъже	Жени	Общо	р
Контроли	2	N	30	9	39	0,724
		%	69,8%	75,0%	70,9%	
	3	N	13	3	16	
		%	30,2%	25,0%	29,1%	
ЛКИГ	1	N	1	0	1	0,555
		%	2,6%	0,0%	2,1%	
	2	N	24	4	28	
		%	61,5%	44,4%	58,3%	
	3	N	14	5	19	
		%	35,9%	55,6%	39,6%	

1- “нямам затруднения”; 2- “има известни затруднения”; 3- “има сериозни затруднения”

Таблица 7. Подкатегория “болки/неразположения” на EQ-5D

Група	EQ-5D болки/неразположения		Мъже	Жени	Общо	р
Контроли	1	N	8	1	9	0,803
		%	18,6%	8,3%	16,4%	
	2	N	27	8	35	
		%	62,8%	66,7%	63,6%	
	3	N	8	3	11	
		%	18,6%	25,0%	20,0%	
ЛКИГ	1	N	5	0	5	0,554
		%	12,8%	0,0%	10,4%	
	2	N	24	5	29	
		%	61,5%	55,6%	60,4%	
	3	N	10	4	14	
		%	25,6%	44,4%	29,2%	

1- “нямам затруднения”; 2- “има известни затруднения”; 3- “има сериозни затруднения”

Г) По отношение на подкатегория “тревожност/депресия” (Таблица 8) се открива статистически значима разлика между двата пола от ЛКИГ група ($p=0,041$), като 32 от 39 мъже (82,1%) се оплакват от известна изразеност на симптомите, а 8 от 9 жени (88,9%) от известна или сериозна изразеност на симптомите. И двата пола от контролната група показват склонност към тревожност или депресия, но симптомите са разпределени поравно между двата пола ($p=1,000$).

Таблица 8. Подкатегория “тревожност/депресия” на EQ-5D

Група	EQ-5D тревожност/депресия		Мъже	Жени	Общо	p
Контроли	1	N	3	1	4	1,000
		%	7,0%	8,3%	7,3%	
	2	N	37	10	47	
		%	86,0%	83,3%	85,5%	
	3	N	3	1	4	
		%	7,0%	8,3%	7,3%	
ЛКИГ	1	N	7	1	8	0,041
		%	17,9%	11,1%	16,7%	
	2	N	32	6	38	
		%	82,1%	66,7%	79,2%	
	3	N	0	2	2	
		%	0,0%	22,2%	4,2%	

1- “нямам затруднения”; 2- “има известни затруднения”; 3- “има сериозни затруднения”

2.4. Корелационен анализ

Извършихме съпоставка между общите индекси на двата въпросника, като ги кръстосахме един спрямо друг, както и с няколко други показателя, за да видим дали има корелация. За целта използвахме корелационен анализ на Pearson. R представлява индекс на Pearson и ни дава представа за връзката между две отделни величини. Има числена стойност, като под 0,3 се говори за слаба връзка, от 0,3-0,5 за умерена връзка, а над 0,5 за силна връзка.

2.4.1. В първия случай, съпоставихме общите индекси на въпросници *PDQ-39* и *EQ-5D* помежду им, както и с *BDI* и *MMSE* за двете групи пациенти.

В контролната група съществува обратнопропорционална умерена връзка между двата показателя *PDQ-39* общ индекс и *EQ-5D* общ индекс, като се открива статистически значима разлика ($R = -0,414$, $p = 0,002$). При съпоставка на *PDQ-39* общ индекс и *BDI* се открива право пропорционална силна по степен връзка със статистически значима разлика между двата показателя ($R = 0,566$, $p < 0,001$). При корелация между *PDQ-39* общ индекс и *MMSE* съществува обратнопропорционална умерена връзка със статистически значима разлика между показателите ($R = -0,387$; $p = 0,004$). Пациенти с влошен когнитивен статус, имат по-лошо качество на живот. При съпоставка на *EQ-5D* общ индекс с *BDI* и *MMSE* не се открива корелация. Умерена корелация се открива между *BDI* и *MMSE* ($R = -0,277$; $p = 0,04$). Данните са представени на **таблица 9**.

Таблица 9. Корелация на PDQ-39 SI, EQ-5D SI, BDI и MMSE- контроли

Контроли		EQ-5D общ индекс	BDI	MMSE
PDQ-39 общ индекс	R	-0,414	0,566	-0,387
	p	0,002	<0,001	0,004
EQ-5D общ индекс	R		-0,253	0,208
	p		0,062	0,128
BDI	R			-0,277
	p			0,040

В ЛКИГ групата се намира обратнопропорционална, умерена връзка между PDQ-39 общ индекс и EQ-5D общ индекс, като се открива статистически значима разлика ($R = -0,414$; $p = 0,003$). Данните са съпоставими с тези при контролната група пациенти. При сравняване на PDQ-39 общ индекс и BDI се открива силна, правопрпорционална връзка между двата показателя, със статистически значима разлика ($R = 0,591$; $p < 0,001$). При съпоставка на PDQ-39 общ индекс и MMSE съществува обратнопропорционална връзка със статистически значима разлика ($R = -0,440$; $p = 0,002$), както и между EQ-5D общ индекс и MMSE ($R = 0,319$; $p = 0,027$). Резултатите са съизмерими с контролната група. Не съществува значима корелация между EQ-5D/BDI и BDI/MMSE (Таблица 10).

Таблица 10. Корелация на PDQ-39 SI, EQ-5D SI, BDI и MMSE- ЛКИГ група

ЛКИГ		EQ-5D общ индекс	BDI	MMSE
PDQ-39 общ индекс	R	-0,414	0,591	-0,440
	p	0,003	<0,001	0,002
EQ-5D общ индекс	R		-0,275	0,319
	p		0,058	0,027
BDI	R			-0,147
	p			0,320

2.4.2. При съпоставка на PDQ-39 общ индекс и EQ-5D общ индекс с продължителност на ПБ (години) и скала на H&Y, не се намира значима корелация при контролната група: качеството на живот не се повлиява съществено от степента на развитие на заболяването и неговата продължителност. Съществува силна правопрпорционална връзка със статистически значима разлика ($R = 0,615$; $p < 0,001$) между продължителност на ПБ (години) и H&Y, т.е. с развитието на заболяването се влошава паркинсоновата симптоматика (Таблица 11).

Таблица 11. Корелация между PDQ-39 SI, EQ-5D SI, Н&У и продължителност на ПБ - контроли

Контроли		PDQ-39 общ индекс	EQ-5D общ индекс	Продължи- телност на ПБ (години)
Н&У	R	0,111	-0,080	0,615
	p	0,419	0,563	<0.001
Продължителност на ПБ (години)	R	0,049	-0,155	
	p	0,724	0,260	

При ЛКИГ групата резултатите са малко по-различни. Не се намира пряка връзка между PDQ-39 общ индекс, EQ-5D общ индекс и степента на развитие на заболяването. Не съществува значима корелация между EQ-5D общ индекс и продължителност на заболяването. Намира се умерена правопрпорционална корелация между PDQ-39 общ индекс и продължителност на заболяването със статистически значима разлика ($R=0,43$; $p=0,002$). Качеството на живот на пациентите от ЛКИГ групата се влошава с напредване на заболяването. Данните са представени на **таблица 12**.

Таблица 12. Корелация между PDQ-39 SI, EQ-5D SI, Н&У и продължителност на ПБ-ЛКИГ група

ЛКИГ		PDQ-39 общ индекс	EQ-5D общ индекс	Продължи- телност на ПБ (години)
Н&У	R	0,205	-0,277	-0,059
	p	0,162	0,057	0,651
Продължителност на ПБ (години)	R	0,430	-0,152	
	p	0,002	0,302	

2.4.3 Зависимост между UPDRS III, IV и подскали на PDQ-39, EQ-5D VAS, EQ-5D SI

При контролите и от двата пола (**Таблица 13**) се наблюдават следните зависимости: съществуват умерени, правопрпорционални корелации между “on” периода на UPDRS III и подкатегиите на PDQ-39 “двигателна дейност”, “всекидневни задължения”, “неудобство” и “общ индекс”, като най-силна е корелацията с подкатегиия “неудобство” ($R=0,368$, $p=0,006$). За “off” периода на заболяването показателите са сходни, като най-значима е статистическата разлика за подкатегиия “всекидневни

задължения” (R=0,312, p=0,020). Страничните ефекти от лечението, наличието на дискинезии, тяхната продължителност и тежест, се отразяват най-силно върху телесния дискомфорт на пациентите (R=0,329, p=0,014) и в този момент те отчитат най-малка социална подкрепа от страна на близките си (R=0,268; p=0,048). Умерена обратнопропорционална корелация се намира и между общия резултат на UPDRS IV и Визуално-аналоговата скала на EQ-5D (R= -0,326; p=0,015).

Таблица 13. Зависимост между UPDRS III, IV и подскали на PDQ-39, EQ-5D VAS, EQ-5D SI- контроли

Контроли		PDQ-39	PDQ-39	PDQ-39	PDQ-39	EQ-5D	
		двигателна дейност	всекидневни задължения	емоц.благополучие	неудобство	VAS	общ индекс
UPDRS III-on	R	0,344	0,337	0,199	0,368		
	p	0,010	0,012	0,144	0,006		
UPDRS-III off	R	0,283	0,312	0,156	0,272		
	p	0,036	0,020	0,257	0,045		
UPDRS IV обща оценка	R	0,252	0,255	-0,089	-0,010		
	p	0,063	0,060	0,519	0,942		0,048
UPDRS IV продължителност на off периода	R	0,161	0,196	0,124	0,169		
	p	0,241	0,153	0,368	0,217		
UPDRS IV продължителност на дискинезиите	R	0,103	0,066	-0,250	-0,051		
	p	0,454	0,634	0,066	0,710		
Контроли		PDQ-39	PDQ-39	PDQ-39	PDQ-39	EQ-5D	EQ-5D
		познавателни способности	общуване	телесен дискомфорт	общ индекс	VAS	общ индекс
UPDRS III-on	R	-0,037	0,116	0,177	0,303	-0,093	-0,099
	p	0,787	0,397	0,196	0,024	0,498	0,474
UPDRS-III off	R	-0,094	0,039	0,189	0,226	-0,126	0,039
	p	0,495	0,777	0,168	0,097	0,360	0,779
UPDRS IV обща оценка	R	-0,078	0,010	0,329	0,176	-0,326	-0,259
	p	0,571	0,945	0,014	0,199	0,015	0,056
UPDRS IV продължителност на off периода	R	0,106	0,060	0,231	0,221	-0,242	-0,151
	p	0,442	0,665	0,090	0,104	0,075	0,270
UPDRS IV продължителност на дискинезиите	R	-0,195	-0,141	0,236	0,009	-0,160	-0,106
	p	0,155	0,304	0,083	0,947	0,244	0,441

Данните за пациентите от ЛКИГ група са представени на **таблица 14**.

От нея е видно, че по подобие на контролната група се открива умерена правопрпорционална зависимост между състоянието на пациентите в “on” период и подкатегории “двигателна дейност”, “всекидневни задължения”, “неудобство” и “общ индекс”. Най-силна е корелацията с ежедневните дейности и неудобството от заболяването ($p=0,004$). Силна корелационна връзка се намира между състоянието на пациентите в “off” период и подкатегории “двигателна дейност “ и “всекидневни задължения”(p<0,001). Това води след себе си нарушение на емоционалното благополучие ($R=0,306$; $p=0,034$), което се отразява и на общата оценка на въпросника. Най-малко разбиране от страна на близките си болните усещат при по-дълъг “off” период ($R= -0,331$; $p=0,022$). При корелация с UPDRS IV обща оценка, най-силна умерена правопрпорционална връзка се наблюдава в подкатегория “всекидневни задължения” ($R=0,492$; $p<0,001$) следвана от “телесен дискомфорт” ($R=0,380$; $p=0,008$). Ако вземем отделно въпрос 32 от UPDRS IV, касаещ продължителността на дискинезиите, отново се намира умерена правопрпорционална връзка с подкатегории “всекидневни задължения”, “двигателна дейност”, “телесен дискомфорт” и “емоционално благополучие”, като тя е най-силна при всекидневните задължения ($R=0,469$; $p=0,001$).

Таблица 14. Зависимост между UPDRS III, IV и подскали на PDQ-39, EQ-5D VAS, EQ-5D SI- ЛКИГ група

ЛКИГ		PDQ-39 двигателна дейност	PDQ-39 всекидневни задължения	PDQ-39 емоц.благополучие	PDQ-39 неудобство	PDQ-39 соц.подкрепа
UPDRS III-on	R	0,319	0,408	0,208	0,406	-0,014
	p	0,027	0,004	0,157	0,004	0,927
UPDRS-III off	R	0,521	0,530	0,306	0,251	-0,169
	p	<0,001	<0,001	0,034	0,085	0,250
UPDRS IV обща оценка	R	0,350	0,492	0,311	0,315	0,156
	p	0,015	<0,001	0,032	0,029	0,289
UPDRS IV продължителност на off периода	R	0,143	0,192	0,063	0,112	-0,331
	p	0,331	0,190	0,672	0,448	0,022
UPDRS IV продължителност на дискинезиите	R	0,421	0,469	0,290	0,201	0,138
	p	0,003	0,001	0,046	0,170	0,349

ЛКИГ		PDQ-39 познавателни способности	PDQ-39 общуване	PDQ-39 телесен дискомфорт	PDQ-39 общ индекс	EQ-5D VAS	EQ-5D общ индекс
UPDRS III-on	R	0,222	0,186	0,209	0,381	-0,137	-0,054
	p	0,129	0,206	0,155	0,008	0,352	0,716
UPDRS-III off	R	0,316	0,110	0,228	0,387	-0,207	-0,276
	p	0,029	0,455	0,120	0,007	0,159	0,058
UPDRS IV обща оценка	R	0,055	0,212	0,380	0,460	-0,165	-0,075
	p	0,709	0,149	0,008	0,001	0,261	0,611
UPDRS IV продължителност на off периода	R	0,096	-0,040	-0,097	-0,003	0,117	0,132
	p	0,515	0,787	0,513	0,984	0,430	0,372
UPDRS IV продължителност на дискинезиите	R	0,082	0,175	0,326	0,413	-0,159	-0,163
	p	0,580	0,234	0,024	0,003	0,282	0,267

2.5. Предишна/настояща антипаркинсонова терапия за ЛКИГ група и контрола

По отношение на пероралната терапия при ЛКИГ група и контролна група се използват следните медикаменти в различни схеми и комбинации между тях:

1. Стандартна леводопа
2. Дисперсна форма на леводопа

3. Леводопа с контролирано освобождаване
4. Допаминов агонист
5. Леводопа/КОМТ-инх/допадекарбоксилазен инхибитор
6. Амантадини

Както се вижда от **таблица 15**, за ЛКИГ групата най-често използваните комбинации са между стандартна леводопа, леводопа с контролирано освобождаване и допаминов агонист (11 пациента) както и комбинацията стандартна леводопа/допаминов агонист (11 пациента). При контролите най-често срещаната комбинация е стандартна леводопа, леводопа с контролирано освобождаване и допаминов агонист (19 пациента).

Таблица 15. Предишна/настояща антипаркинсонова терапия при група и контрола

Предишна/настояща антипаркинсонова терапия	Контроли	ЛКИГ (българска)	Общо
1,2,3,4	1	3	4
1,2,3,4,5	0	1	1
1,2,3,4,6	1	2	3
1,3	2	2	4
1,3,4	19	11	30
1,3,4,5,6	0	1	1
1,3,4,6	8	4	12
1,3,5,6	0	2	2
1,4	9	11	20
1,4,5	1	0	1
1,4,5,6	0	2	2
1,4,6	5	1	6
1,6	0	1	1
2,3,4	0	1	1
2,4,5	0	1	1
3,4,5	2	3	5
3,4,5,6	2	7	9
3,4,6	1	1	2
3,5	1	2	3
4,5	1	2	3
4,5,6	2	2	4
5,3,4,6,2	0	1	1
Общо	55	61	126

* представен е брой пациенти. 1,2,3,4,5,6 представляват групите медикаменти

2.6. Придружаващи заболявания и терапия по категории за ЛКИГ група и контролна група

При двете групи пациенти се наблюдават редица придружаващи заболявания, които могат да се класифицират в следните групи: сърдечно-съдови (най-значими са Артериална хипертония, Сърдечна недостатъчност I клас по NYHA), неврологични (Хронична мозъчно-съдова болест, радикулерни и болкови синдроми), ендокринни (Захарен диабет), урологични (Простатна хиперплазия), ревматологични (Ревматоиден артрит), психиатрични (Депресия), неопластични (тумор на надбъбречната жлеза, базоцелуларен кожен карцином) и хематологични (анемични синдроми)(Таблица 16). В ЛКИГ групата 50 от 61 пациента имат придружаващи заболявания, а в контролната група- 47 от 55. В най-голям процент са представени сърдечно-съдови, неврологични и урологични заболявания и за двете групи като за ЛКИГ групата в процентно съотношение те са 34%, 34% и 12%, а за контролната съответно 46,8%, 27,7% и 8,5%. Сходно е и разпределението по отношение на терапия за придружаващите заболявания (Таблица 17), като най-много медикаменти се приемат за сърдечно-съдови, урологични, ендокринологични и психиатрични заболявания:

Таблица 16. Придружаващи заболявания

Придружаващи заболявания	Статистика	Контроли	ЛКИГ (българска)	Общо
Сърдечно-съдови	N	22	17	39
	%	46,8%	34,0%	40,2%
Неврологични	N	13	17	30
	%	27,7%	34,0%	30,9%
Ендокринни	N	1	5	6
	%	2,1%	10,0%	6,2%
Урологични	N	4	6	10
	%	8,5%	12,0%	10,3%
Ревматологични	N	3	1	4
	%	6,4%	2,0%	4,1%
Психиатрични	N	2	3	5
	%	4,3%	6,0%	5,2%
Неопластични	N	1	1	2
	%	2,1%	2,0%	2,1%
Хематологични	N	1	0	1
	%	2,1%	0,0%	1,0%
Общо	N	47	50	97
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 17. Терапия за придружаващи заболявания

Придружаващи медикаменти	Статистика	Контроли	ЛКИГ (българска)	Общо
Сърдечно-съдови	N	18	16	34
	%	72,0%	61,5%	66,7%
Неврологични	N	1	0	1
	%	4,0%	0,0%	2,0%
Ендокринологични	N	1	3	4
	%	4,0%	11,5%	7,8%
Психиатрични	N	2	3	5
	%	8,0%	11,5%	9,8%
Урологични	N	3	4	7
	%	12,0%	15,4%	13,7%
Общо	N	25	26	51
	%	100,0%	100,0%	100,0%

3. Сравнение на ЛКИГ група при първи ден на започване на инфузионната терапия (1D baseline) и една година след провежданото лечение (1Y follow-up)

Тази част от резултатите представлява най-важният раздел от клинична гледна точка, защото се извършва пряко съпоставяне на моторни и немоторни симптоми при пациенти на интрадуоденално приложение на леводопа за едногодишен период от време.

3.1. Леводопа еквивалентна доза и настояща леводопа доза; сутрешна, продължителна и екстра дози

3.1.1. Леводопа еквивалентна доза/ настояща ЛКИГ доза

От настоящата **таблица 18** става ясно, че средната стойност на LED преди започване на терапията с ЛКИГ е 1361,07 мг, максималната доза е 4750 мг, а минималната- 725 мг. След стартиране на терапията с ЛКИГ се наблюдава минимално повишаване на средната стойност на дозата до 1419,90 мг (4,1%). Максималната доза е изчислена на 2270 мг, което е двукратно по-ниско (52%) от максималната доза при перорална терапия. Минималната доза е 694 мг, което е съизмеримо с минималната доза при перорална терапия. При съпоставка между двете дози се намира статистически значима разлика ($p=0,014$).

Таблица 18. LED/ ЛКИГ доза

Показател	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
леводопа еквивалентна доза преди	61	1361,07	508,73	1300,00	725,00	4750,00	0,014
настояща ЛКИГ доза	61	1419,90	318,29	1392,00	694,00	2270,00	

При сравняване на предишна перорална терапия при български и немски пациенти, не се открива съществена разлика в средните й стойности. За немските пациенти тя е 1490 мг. При съпоставка на настоящата ЛКИГ доза отново не съществува статистически значима разлика между двете групи, но все пак се отчита, че при немските пациенти тя е с около 600 мг по-висока (2020 мг). Данните са обобщени в **таблица 19**.

Таблица 19. LED и настояща ЛКИГ доза при български и немски пациенти

Показател	Група	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
Леводопа еквивалентна доза (mg) (1 D)	ЛКИГ (българска)	61	1361,07	508,73	1300,00	725,00	4750,00	0,792
	ЛКИГ (немска)	8	1490,00	706,24	1370,00	750,00	2990,00	
Настояща доза с леводопа (mg)	ЛКИГ (българска)	61	1419,90	318,29	1392,00	694,00	2270,00	0,084
	ЛКИГ (немска)	10	2019,50	1001,45	1844,00	835,00	3860,00	

При търсене на корелация между LED и настояща ЛКИГ доза в групата с немски пациенти, отново не се открива статистически значима разлика, но се отчита повишаване на дозата на леводопа след стартиране на инфузионната терапия (**Таблица 20**).

Таблица 20. LED и настояща ЛКИГ доза при немски пациенти

Показател	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
леводопа еквивалентна доза преди (немски)	8	1490,00	706,24	1370,00	750,00	2990,00	0,063
настояща леводопа доза (немски)	8	2024,13	969,12	1844,00	835,00	3860,00	

3.1.2 Сутрешна, продължителна и екстра дози

При сравняване на трите дозови режима при всички 61 български пациента, се открива статистически значима разлика между показателите ($p < 0,001$) (**Таблица 21**). Това

произтича от факта, че някои от дозите са с по-висока числена стойност (сутрешна доза), а други с по-ниска (екстра доза). Нормално, една сутрешна доза се движи в порядъка на 5,0-16,0 мл (средна стойност 9,69 мл), продължителната доза е изчислена в диапазона 1,7-6,0 мл (средно 3,63 мл), а екстра дозата варира от 0,5 мл до 2,5 мл (средно 1,3 мл). Това са нормални вариации в стойностите на трите дози, съобразно предишно перорално лечение.

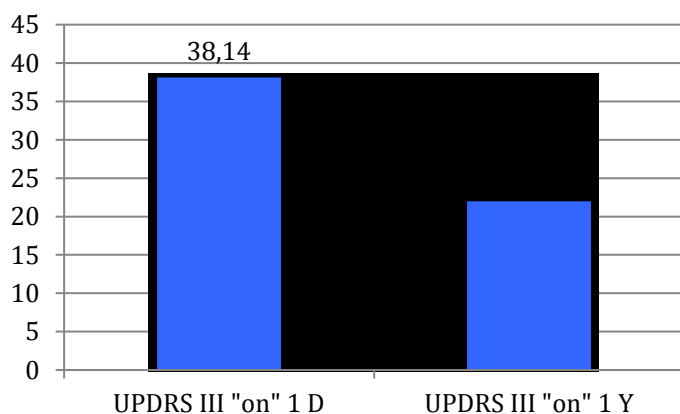
Таблица 21. Сутрешна, продължителна и екстра дози при български пациенти на лечение с ЛКИГ

Показател	N	Mean	SD	Median	Min	Max	p
сутрешна	61	9,69	2,31	9,50	5,00	16,00	<0,001
продължителна	61	3,63	0,86	3,50	1,70	6,00	
екстра доза	61	1,30	0,44	1,00	0,50	2,50	

3.2. UPDRS III-on, UPDRS IV-обща оценка, продължителност на “off” периода и дискинезиите

3.2.1. UPDRS III “on” скала

При съпоставка на двигателната активност непосредствено след започване на терапия с ЛКИГ и една година след това, се открива значима статистическа разлика в показателя ($p < 0,001$). Средната оценка на периода в началото на лечението е $38,14 \pm 10,07$, а една година след това- $21,97 \pm 6,23$. Наблюдава се 42,4% значително удължаване на “on” периода с намаляване на тежестта на паркинсоновата симптоматика (**Фигура 15**).



Фигура 15. Стойности на UPDRS III “on” след 1 година лечение

3.2.1.1. Съпоставка с немски пациенти

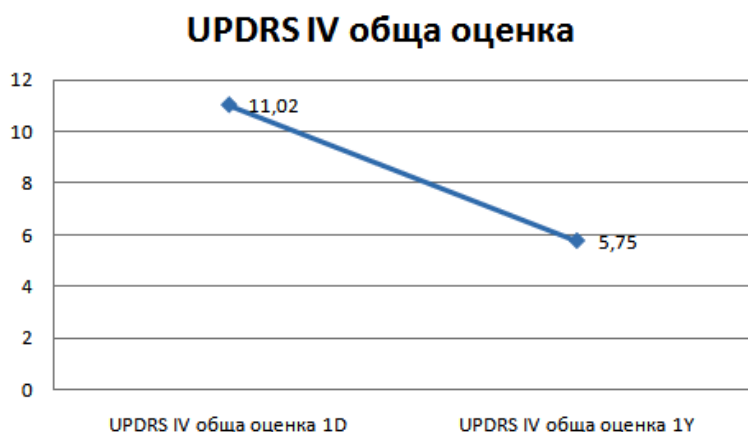
Не се открива статистически значима разлика в изследвания показател при български и немски пациенти.

Таблица 22. UPDRS III “on” 1Y при български и немски пациенти

Група	N	UPDRS III-on след 1 година					p
		Mean	Median	SD	Min	Max	
ЛКИГ (българска)	61	21,97	20,00	6,20	15,00	45,00	0,740
ЛКИГ (немска)	10	21,80	21,00	4,78	16,00	30,00	

3.2.2. UPDRS IV обща оценка

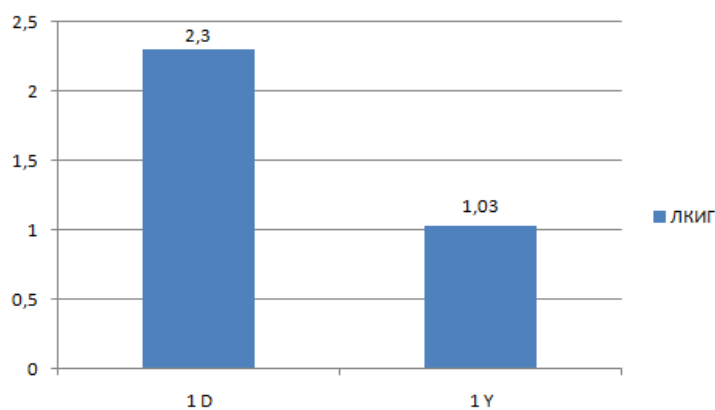
Открива се статистически значима разлика в общата оценка на UPDRS IV ($5,75 \pm 1,75$) ($p < 0,001$). Една година след започване на ЛКИГ терапията се наблюдава 49,5% сигнификантно подобрене по отношение на неволевите движения, тежестта и продължителността на “off” периода и някои немоторни симптоми. Това е представено на фигура 16.



Фигура 16. Намалвяване на стойността на UPDRS IV обща оценка една година след лечение с ЛКИГ

3.2.3. UPDRS IV продължителност на “off” периода

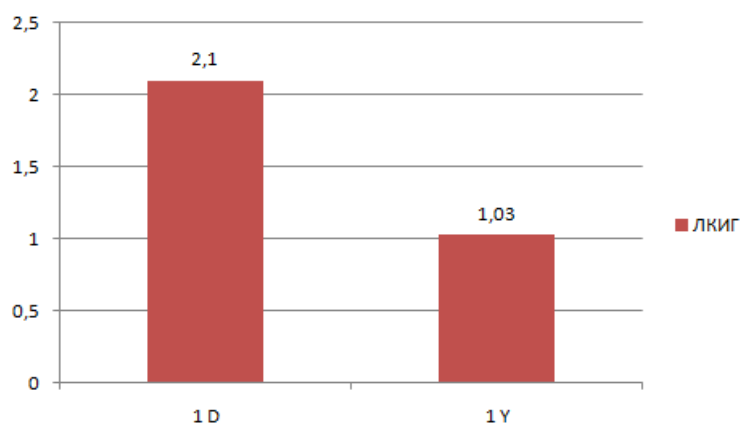
Ако се изчисли отделно само продължителността на “off” периода, отново се намира статистически значима разлика в изследвания показател ($p < 0,001$) при средна стойност $1,03 \pm 0,18$ (едногодишен период). Отчита се 55,2% намаляване на “off” периода на първата година след лечението, което е сигнификантно. (Фигура 17).



Фигура 17. Продължителност на “off” периода в ЛКИГ група

3.2.4. UPDRS IV продължителност на дискинезиите

Открива се статистически значима разлика ($p < 0,001$), показваща намаляване на общия процент на дискинезиите с времето и провежданото лечение. При изходна продължителност от $2,10 \pm 0,68$, тя е драстично спаднала на $1,03 \pm 0,49$, което представлява 51% подобрене (Фигура 18).



Фигура 18. Разпределение по показател “продължителност на дискинезиите”

Процентно разпоределение на дискинезиите в началото на лечението и една година след това

В началото на лечението	1 година след лечение с ЛКИГ
0%	0% 6 пациента
1-25% 11 пациента	1-25% 47 пациента
26-50% 40 пациента	26-50% 8 пациента
51-75% 7 пациента	51-75%
76-100% 3 пациента	76-100%

3.2.5. Корелация между LED и UPDRS III и IV

При съпоставка на LED и UPDRS се отчита, че единствената корелация е с продължителността на дискинезиите, като съществува правопрпорционална зависимост със статистически значима разлика в изследваните показатели ($R=0,296$, $p=0,020$). С повишаване на дозата на леводопа, се увеличава продължителността на дискинезиите. Данните са представени на **таблица 23**.

При сравняване на настоящата ЛКИГ доза с показатели на UPDRS се отчита обратнопропорционална зависимост. С повишаване на дозата се намалява продължителността на “off” периода, подобрява се двигателната симптоматика и се намалява продължителността на дискинезиите. Най-значима е зависимостта с UPDRS IV продължителност на дискинезиите, но не съществува статистически значима разлика ($R= -0,207$, $p=0,109$)(**Таблица 24**).

Таблица 23. Корелация между LED и UPDRS III и IV

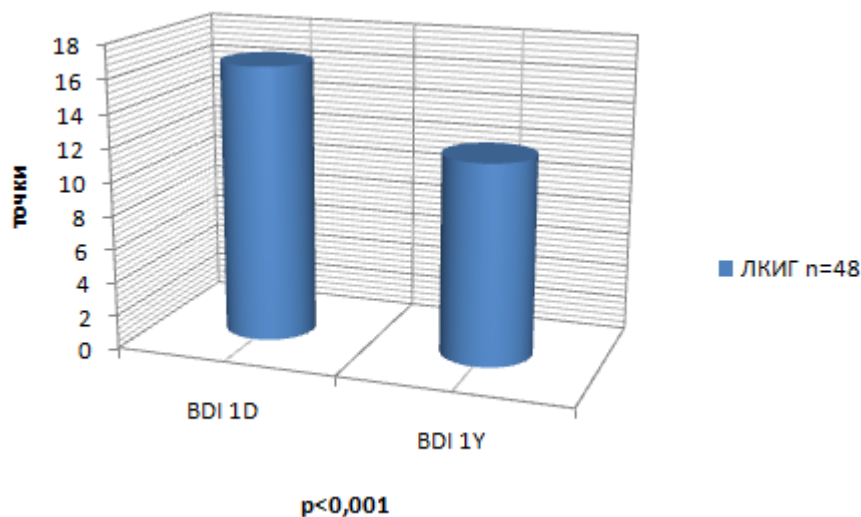
ЛКИГ		UPDRS III-on (1 D)	UPDRS-III off (1 D)	UPDRS IV обща оценка (1 D)	UPDRS IV off продължителност (1 D)	UPDRS IV продължителност на дискинезиите (1 D)
Леводопа еквивалентна доза (mg) преди Д	R	0,137	0,190	0,168	-0,065	0,296
	p	0,292	0,142	0,196	0,618	0,020

Таблица 24. Корелация ЛКИГ/UPDRS III и IV

ЛКИГ		UPDRS III-on (1 Y)	UPDRS IV обща оценка (1 Y)	UPDRS IV off продължителност (1 Y)	UPDRS IV продължителност на дискинезиите (1 Y)
Настояща доза с леводопа (mg)	R	-0,059	-0,105	-0,087	-0,207
	p	0,649	0,420	0,503	0,109

3.3. Корелация с BDI

При съпоставка на показателя във времето, се отчита сигнификантна разлика ($p < 0,001$), като първоначалната средна оценка на въпросника е била $16,41 \pm 4,11$ т, а една година след това - $11,83 \pm 3,63$ т. Наблюдава се 28% подобрене в депресивната симптоматика (Фигура 19).



Фигура 19. Въпросник за депресия на Векс- представени са резултати след едногодишно лечение

3.4. Корелация с нарушения на съня

Отчита се статистически значима разлика в показател “нарушение на съня” ($p < 0,001$). В началото на лечението 40 пациента са страдали от безсъние (трудно заспиване, скъсен и фракциониран сън), а една година след това техният брой е намалял на 14, което представлява 66% подобрене.

Таблица 25. Разпределение по показател нарушение на съня

Безсъние след 1 година	Статистика	Безсъние преди		Общо	p
		нямам безсъние	страдам от безсъние		
нямам безсъние	N	5	26	31	<0,001
	%	100,0%	65,0%	68,9%	
страдам от безсъние	N	0	14	14	
	%	0,0%	35,0%	31,1%	
Общо	N	5	40	45	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

3.5. Корелация с въпросници за качество на живот

а) PDQ-39

Въпросниците бяха попълнени непосредствено след започване на терапията с ЛКИГ и една година след това. По отношение на първата подкатегория “двигателна дейност”, се отчита статистически значима разлика между мъже и жени ($p = 0,019$), като жените срещат по-голямо затруднение в придвижването. Една година след това се наблюдава тенденция за подобрене във възприятието на пациентите спрямо двигателните ограничения. При мъжете се наблюдава 40% подобрене на двигателната активност ($39,44 \pm 9,89$), а при жените - 38% ($46,67 \pm 8,57$). При съпоставка мъже/жени се отчита статистически значима разлика ($p = 0,018$).

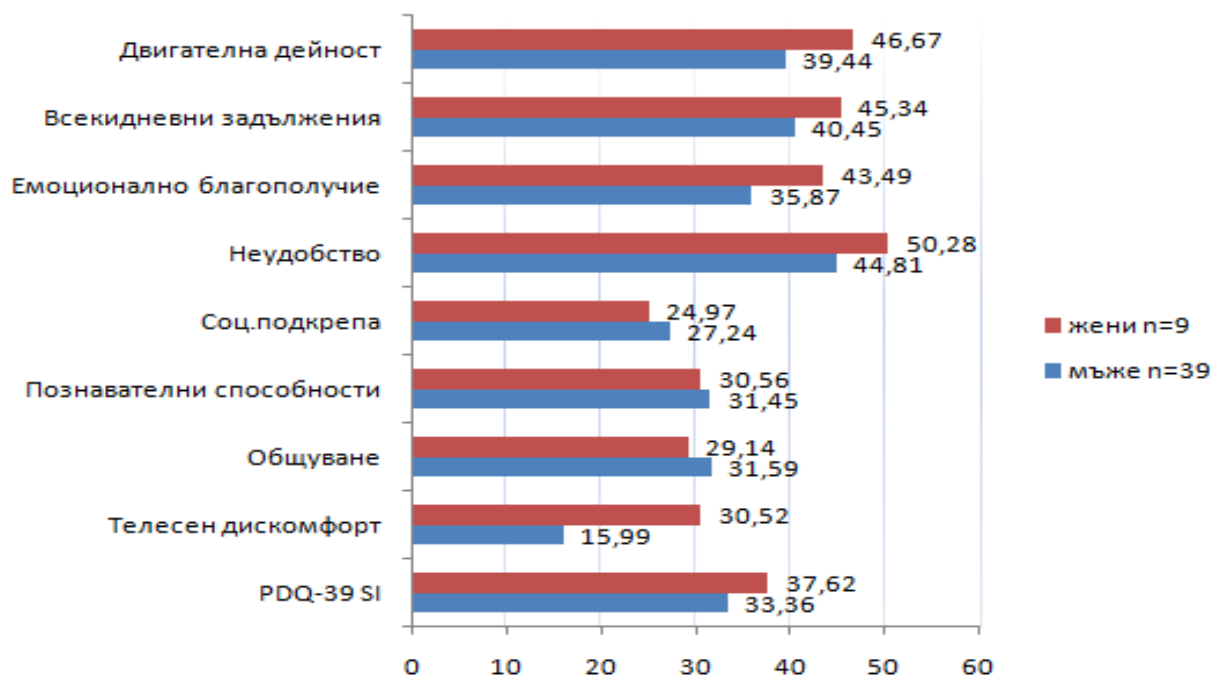
При подкатегория “всекидневни задължения” отново се открива статистически значима разлика между мъже и жени една година след провежданото лечение ($p = 0,046$). Съпоставено с отговорите на въпросника отпреди една година, се отчита 38% подобрене при мъжете ($40,45 \pm 6,32$) и 35% при жените ($45,34 \pm 6,4$).

Една година след провежданото лечение, жените остават по-емоционални спрямо заболяването от мъжете, като отново се отчита статистически значима разлика ($p = 0,038$). Отчита се подобрене на удовлетвореността от живота, като при мъжете се регистрира малко по-голямо подобрене от 38%, сравнено с 33% при жените.

В началото на лечението и мъжете и жените чувстват еднакво неудобство към симптомите на заболяването, като няма статистическа разлика ($p=0,504$). Една година след това отново не се открива разлика в показателя между мъже и жени, но се наблюдава около 30% подобрене спрямо изходната стойност.

Не се намира разлика по отношение на подкатегории “познавателни способности” и “общуване” между мъжете и жените, както в началото, така и една година след провеждане на терапията.

Изразена статистически значима разлика между мъже и жени се наблюдава при подкатегория “телесен дискомфорт” ($p=0,005$) в началото на започване на лечението. Тенденцията се запазва и една година след това, като жените продължават да бъдат по-емоционални ($p=0,007$). За тази подкатегория се наблюдава най-значимото подобрене от 50% на телесните оплаквания и отношение към естеството на заболяването (мъже $15,99\pm 11,53$)(жени $30,52\pm 15,6$). Разликите между двата пола са отразени на **фигури 14 и 20**.



Фигура 20. Разпределение по пол на подкатегориите на въпросник PDQ-39 1Y.

Данните са представени в точки.

* PDQ-39 SI- общ индекс

б) EQ-5D

При съпоставка на отделните подкатегории на въпросник EQ-5D между мъже и жени, една година след провеждане на лечението с ЛКИГ, не се наблюдава статистически значима разлика (Таблица 26).

Таблица 26. Съпоставка мъже/жени (EQ-5D) 1 година след лечение с ЛКИГ

Група			Мъже	Жени	Общо	р
EQ-5D (1 Y) подвижност	1	N	38	8	46	0,343
		%	97,4%	88,9%	95,8%	
	2	N	1	1	2	
		%	2,6%	11,1%	4,2%	
EQ-5D (1 Y) самообсужване	1	N	34	8	42	1,000
		%	87,2%	88,9%	87,5%	
	2	N	5	1	6	
		%	12,8%	11,1%	12,5%	
EQ-5D (1 Y) обичайни дейности	1	N	31	6	37	0,409
		%	79,5%	66,7%	77,1%	
	2	N	8	3	11	
		%	20,5%	33,3%	22,9%	
EQ-5D (1 Y) болки/неразположения	1	N	30	4	34	0,053
		%	76,9%	44,4%	70,8%	
	2	N	9	5	14	
		%	23,1%	55,6%	29,2%	
EQ-5D (1 Y) тревожност/депресия	1	N	36	7	43	0,231
		%	92,3%	77,8%	89,6%	
	2	N	3	2	5	
		%	7,7%	22,2%	10,4%	

1- “нямам затруднения”; 2- “имам известни затруднения”

в) При съпоставка на общите индекси на двата въпросника за всички 48 пациента, се открива сигнификантна разлика между показателя в началото на лечението и една година след това ($p < 0,001$). При първия въпросник (PDQ-39) има средна оценка от $54,76 \pm 9,16$ на 1D baseline и $34,16 \pm 6,15$ на 1Y follow-up, което представлява 38% подобрене в качеството на живот спрямо изходното ниво. При EQ-5D се отчита средна оценка от $0,34 \pm 0,19$ в началото на лечението и $0,85 \pm 0,12$ една година след това, което представлява 60% подобрене в качеството на живот. Данните са обобщени в **таблица 27**.

Таблица 27. Корелации между PDQ-39, EQ-5D и BDI на първи ден и една година след лечение

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
PDQ-39 (1 D) общ индекс	48	54,76	56,91	9,16	37,27	78,58	<0,001
PDQ-39 (1 Y) общ индекс	48	34,16	33,81	6,15	22,80	48,00	
EQ-5D общ индекс (1 D)	48	0,34	0,24	0,19	0,04	0,68	<0,001
EQ-5D общ индекс (1 Y)	48	0,85	0,81	0,12	0,64	1,00	
BDI (1 D)	48	16,50	15,50	4,15	8,00	25,00	<0,001
BDI (1 Y)	48	11,92	11,00	3,63	5,00	20,00	

г) При търсене на корелация между общите индекси на двата въпросника за качество на живот, BDI и MMSE една година след провеждана терапия с ЛКИГ, се намират следните зависимости: при съпоставка между PDQ-39 SI и EQ-5D SI се открива слаба обратнопропорционална връзка със статистически значима разлика ($R = -0,256$; $p = 0,079$). При корелация между PDQ-39 SI и BDI се открива статистически значима разлика със силна, правопрпорционална връзка ($R = 0,493$; $p < 0,001$). Същата зависимост, макар и малко по-слаба, се намира и при корелация между EQ-5D SI и BDI ($R = -0,289$; $p = 0,046$). Добра корелация се открива и при съпоставка на PDQ-39 SI и MMSE ($R = -0,450$; $p = 0,001$), MMSE и BDI ($R = -0,123$; $p = 0,407$). Данните са обобщени на **таблица 28**.

Таблица 28. Корелации между PDQ-39, EQ-5D, BDI и MMSE една година след лечение с ЛКИГ

ЛКИГ		EQ-5D общ индекс (1 Y)	BDI (1 Y)	MMSE
PDQ-39 (1 Y) общ индекс	R	-0,256	0,493	-0,450
	p	0,079	<0,001	0,001
EQ-5D общ индекс (1 Y)	R		-0,289	0,218
	p		0,046	0,137
BDI (1 Y)	R			-0,123
	p			0,407

4. Полиневропатни увреждания, скорост на провеждане по двигателни и сетивни влакна, нива на Вит. В12, фолиева киселина и хомоцистеин

4.1. Полиневропатни увреди

Въз основа на клиничната картина и електроневрографската характеристика, полиневропатните увреди при нашите пациенти могат да се разделят в следните групи:

- аксонна увреда на двигателни влакна (1)
- аксонна увреда на сетивни влакна (2)
- аксонна увреда на сетивни и двигателни влакна (3)
- сегментна демиелинизация на сетивни и двигателни влакна (4)
- смесен тип увреда на сетивни и двигателни влакна (5)
- норма (6)

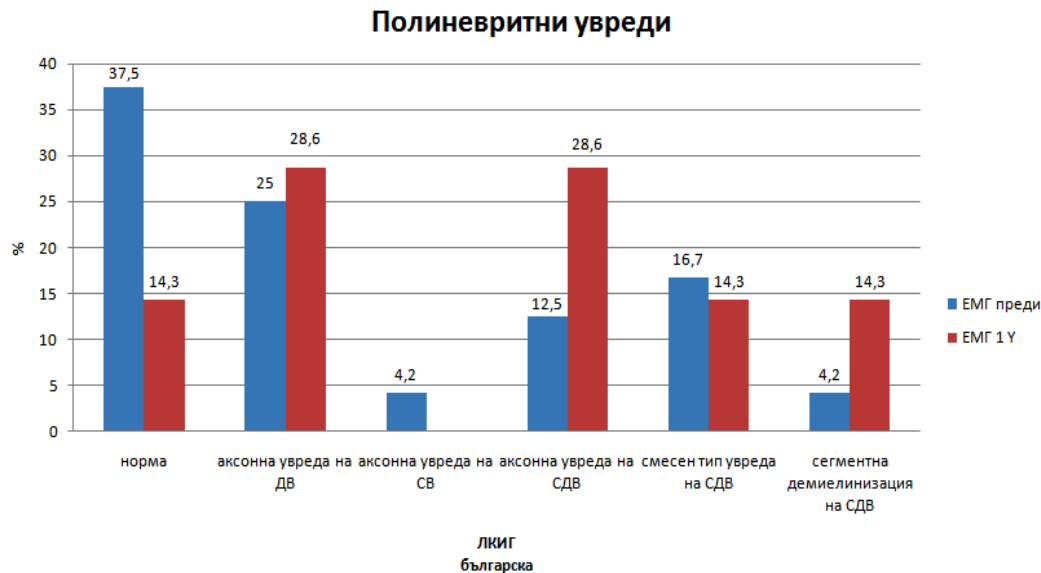
Сравнихме контролна група и ЛКИГ (българска) група непосредствено преди започване на терапия с ЛКИГ. В контролната група при 7 от 14 пациента се наблюдава някакво увреждане, като то е най-изразено за категория (3) и представлява 28,6%. Половината от пациентите нямат никакви увреждания на изследваните нерви.

В ЛКИГ групата при 15 пациента се наблюдава някакво засягане, като преобладава аксонната увреда на двигателни влакна при 6 пациента (25%). Девет от 24 пациента нямат никаква увреждане (**Таблица 29**).

Таблица 29. Полиневритни увреди при група и контрола

ЕМГ преди	Статистика	Контроли	ЛКИГ (българска)	Общо
норма	N	7	9	16
	%	50,0%	37,5%	42,1%
аксонна увреда на двигателни влакна	N	2	6	8
	%	14,3%	25,0%	21,1%
аксонна увреда на сетивни влакна	N	1	1	2
	%	7,1%	4,2%	5,3%
аксонна увреда на сетивни и двигателни влакна	N	4	3	7
	%	28,6%	12,5%	18,4%
смесен тип увреда на сетивни и двигателни влакна	N	0	4	4
	%	0,0%	16,7%	10,5%
сегментна демиелинизация на сетивни и двигателни влакна	N	0	1	1
	%	0,0%	4,2%	2,6%
Общо	N	14	24	38
	%	100,0%	100,0%	100,0%

При проследяване на ЛКИГ пациентите във времето (една година след проведената терапия) се установява следното: от изследвани 31 пациента, 10 продължават да бъдат без нарушения в проводимостта по двигателни и сетивни влакна. Към група (1) се добавят още двама пациента. Група (2) остава непроменена. Към група (3) се добавят още двама пациента. Към групи (4) и (5) се добавя по един пациент. Най-голям е броят на болните с аксонна увреда на двигателните влакна. Данните са представени на **фигура 21**.



Фигура 21. Полиневропатни увреди една година след терапия с ЛКИГ ДВ- двигателни влакна; СВ- сетивни влакна; СДВ- сетивни и двигателни влакна

4.2. Нервна проводимост

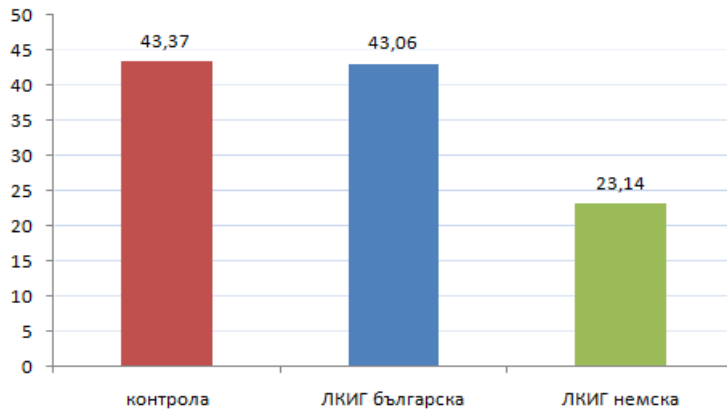
В долен крайник изследвахме моторните влакна на *n. peroneus* и *n. tibialis* и сетивните влакна на *n. suralis*, а в горен крайник- двигателните влакна на *n. medianus*. Изследвани бяха скорост на провеждане и амплитуда на акционния потенциал, а при *n. peroneus* и *n. tibialis*- и дистална моторна латенция (ДМЛ). Сравнихме трите групи пациенти: контролна група (15 пациента), ЛКИГ (българска) група (23 пациента) и ЛКИГ (немска) група (7 пациента).

- *n. peroneus*

Намери се статистически значима разлика по отношение на изследван показател “ДМЛ на двигателни влакна на *n. peroneus*” ($p=0,004$).

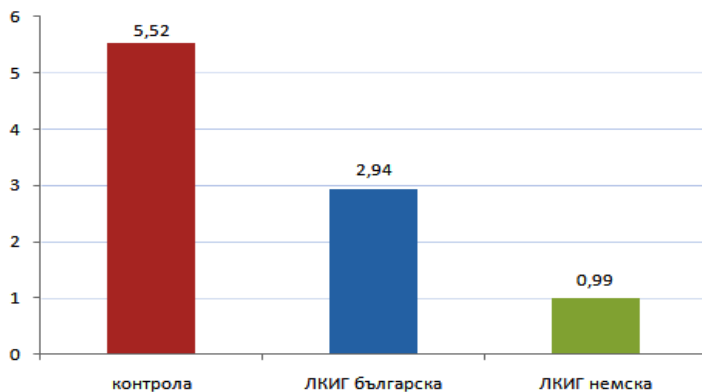
По отношение на скорост на провеждане по двигателни влакна на *n. peroneus* също се отчете статистически значима разлика ($p=0,021$). Средната скорост на провеждане е нормална за контролна група ($43,37 \pm 12,79$) и ЛКИГ (българска) ($43,06 \pm 8,11$) и намалена при немските пациенти ($23,14 \pm 22,2$) (< 42 m/s) (**Фигура 22**). Статистическа разлика се

намира и при изследване на амплитудата на СМАП на двигателните влакна на *n. peroneus* ($p=0,001$). Средната стойност в контролната група е в границите на нормата ($5,52\pm 3,48$), а при ЛКИГ българска ($2,94\pm 2,16$) и немска групи ($0,99\pm 1,54$) е понижена, като това е най-сигнификантно за немските пациенти (Фигура 23).



Фигура 22. Скорост на провеждане по двигателни влакна на *n. peroneus*

* Норма >42 m/s

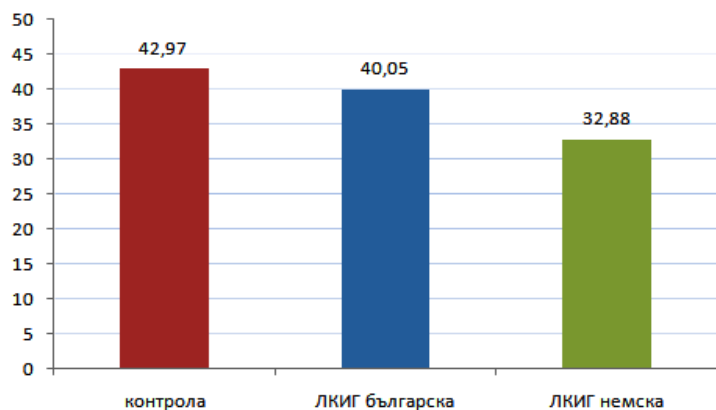


Фигура 23. Амплитуда на СМАП на двигателните влакна на *n. peroneus*

* Норма $>3,5$ mV

- *n. tibialis*

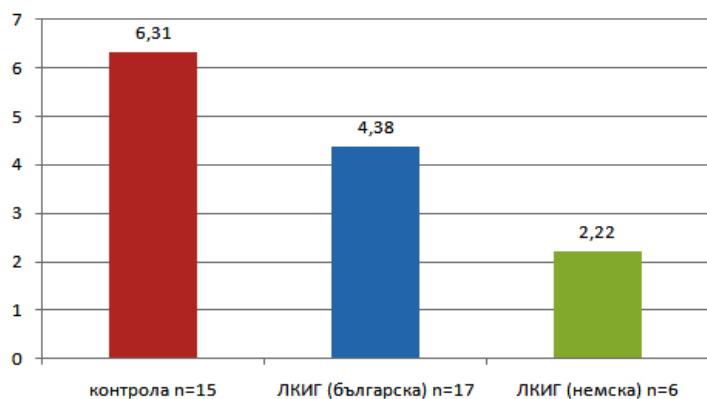
По отношение на скорост на провеждане по двигателни влакна на *n. tibialis*, се открива статистически значима разлика между трите групи ($p=0,004$). При контролите скоростта е в норма ($42,97\pm 18$), а при ЛКИГ българска ($40,05\pm 11,97$) и немски групи ($32,88\pm 7,63$) - под нормата (<42 m/s)(Фигура 24).



Фигура 24. Скорост на провеждане по двигателни влакна на n. tibialis

* Норма >42 m/s

При съпоставка на амплитудата на СМАП на двигателните влакна, отново се открива статистически значима разлика ($p=0,044$): в контролната група средната стойност на амплитудата е в норма ($6,31\pm 3,58$), в българската група е малко под нормата ($4,38\pm 3,85$), а при немските пациенти е двукратно намалена ($2,22\pm 1,93$) (Фигура 25).

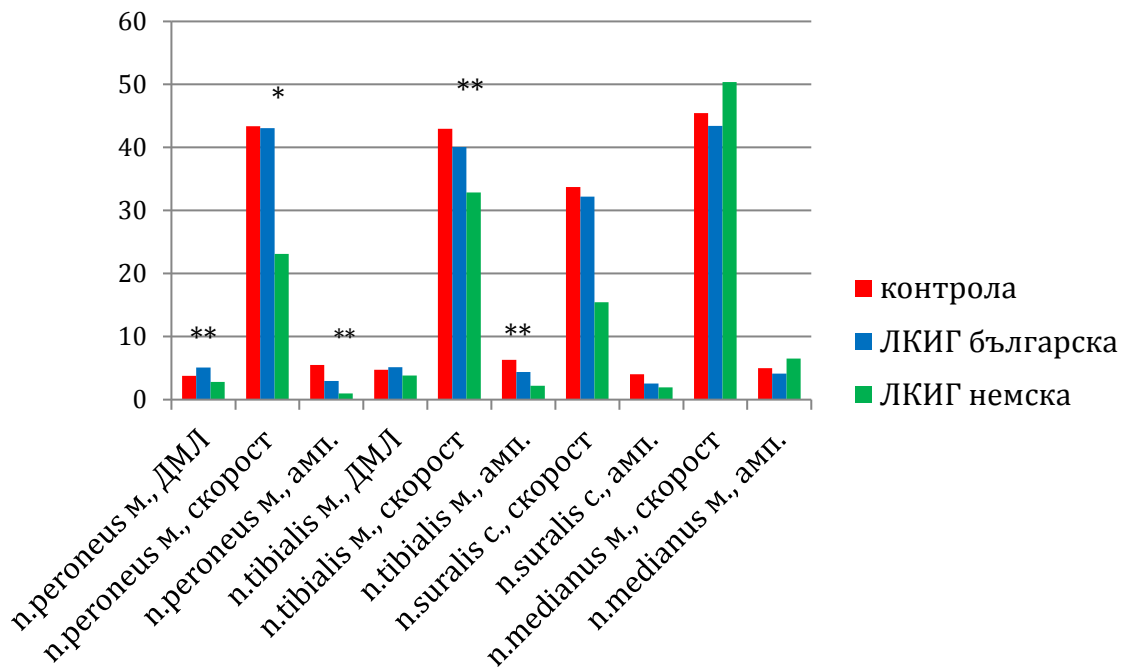


Фигура 25. Амплитуда на СМАП на двигателни влакна на n. tibialis

* Норма >5mV

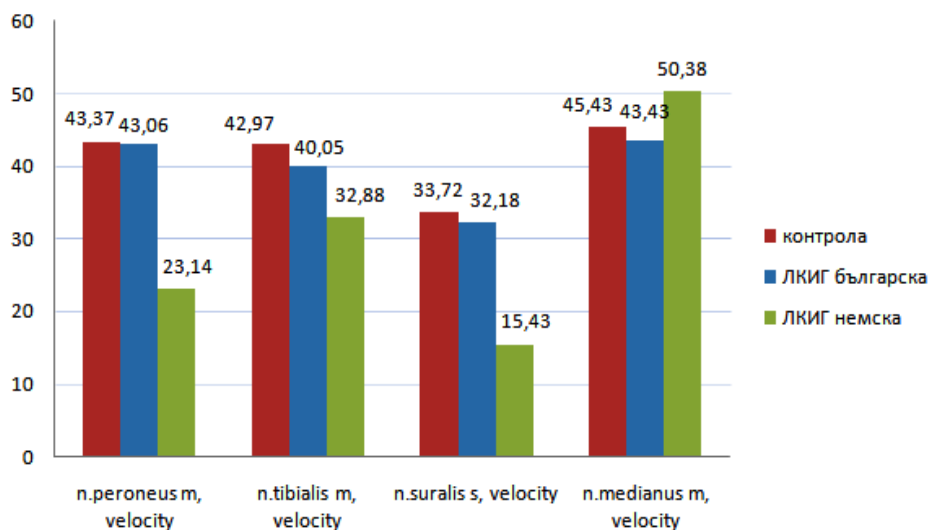
- За *n. suralis* и *n. medianus* не се открива статистически значима разлика между отделните групи.

Горните зависимости са обобщени на **фигура 26** и **фигура 27**.



Фигура 26. Нервна проводимост при ЛКИГ и контролна група

* $p < 0,02$ ** $p < 0,004$



Фигура 27. Скорости на провеждане по двигателни и сетивни влакна на n. peroneus, n. tibialis, n. suralis и n. medianus (n. suralis сетивен >40 m/s, n. medianus моторен >46m/s)

- при направено сравнение по двойки: контрола/ЛКИГ (българска); контрола/ЛКИГ (немска); ЛКИГ (българска)/ ЛКИГ (немска) се отчитат следните разлики:

1) При първите две групи се отчита статистически значима разлика по отношение на ДМЛ на двигателни влакна на n. peroneus ($p=0,001$), както и по амплитудата на СМАП на същия нерв ($p=0,020$).

2) Между първа и трета група се отчита сигнификантна разлика в показатели скорост на провеждане и амплитуда на СМАП на двигателни влакна на n. peroneus ($p=0,018$, $p=0,003$). Същата зависимост има и при съпоставка на скорост на провеждане и амплитуда на СМАП на двигателни влакна на n. tibialis ($p=0,010$, $p=0,08$).

3) Между втора и трета група се открива статистическа разлика в амплитудата на СМАП на n. peroneus ($p=0,009$) както и при скорост на провеждане по двигателни влакна на n. tibialis ($p=0,042$). Данните са представени на **таблица 30**.

Таблица 30. Сравнения ДМЛ/скорост/амплитуда между групи и контрола

Показател	Сравнения		
	0-1	0-2	1-2
	p	p	p
n. peroneus моторен, ДМЛ (ms) (<7.0 ms)	0,001	0,805	0,063
n. peroneus моторен, скорост (m/s) (>42 m/s)	0,139	0,018	0,029
n. peroneus моторен, амплитуда (mV) (>3,5 mV)	0,020	0,003	0,009
n. tibialis моторен, ДМЛ (<7 ms)	0,485	0,242	0,100
n. tibialis моторен, скорост (>42 m/s)	0,011	0,010	0,042
n. tibialis моторен, амплитуда (>5 mV)	0,136	0,008	0,362
n. suralis сетивен, скорост (>40 m/s)	0,663	0,248	0,244
n. suralis сетивен, амплитуда (>3 ms)	0,061	0,068	0,154
n. medianus моторен, скорост (>46 m/s)	1,000	0,238	0,238
n. medianus моторен, амплитуда (>5 mV)	0,105	0,458	0,221

0- контрола; 1- ЛКИГ (българска); 2- ЛКИГ (немска)

4.3. Нива на витамини:

4.3.1. Витамин В12- ниво на Вит. В12 в кръвта беше изследвано при пациенти на лечение с ЛКИГ непосредствено преди започване на инфузионната терапия и минимум 6 месеца след това. Преди започване на лечението събрахме данни за 15 пациента, а след това кръв беше взета на 21 болни. Референтните стойности на Вит. В12 са 246-911 pg/ml. В началото на лечението изчислихме минимална стойност 134,9 pg/ml, а максимална- 502 pg/ml. Средната стойност е $291,37 \pm 107,93$ pg/ml. Шест месеца след лечение с ЛКИГ стойностите са следните: минимална- 93,12 pg/ml, максимална- 486 pg/ml, а средната стойност е

246,43±91,16 pg/ml. Наблюдава се леко понижаване в трите стойности на Вит. В12 както следва: 30%, 3,2%, 15,5%. Не се наблюдава статистически значима разлика в показателя “ниво на Вит. В12” в началото и 6 месеца след провежданото лечение (p=0,173).

4.3.2. Фолиева киселина (ФК)- за ФК важат същите правила при вземането на кръв. Нивото ѝ беше изследвано при 15 пациента преди и 23 пациента след започване на терапията. В началото на терапията минималната стойност е 4,3 ng/ml, максималната е 26,5 ng/ml, а средната- 11±6,71 ng/ml. 6 месеца след започване на лечението стойностите са следните: минимална- 1,3 ng/ml, максимална- 25 ng/ml и средна стойност- 8,41±4,99 ng/ml. Наблюдава се леко понижаване в средната стойностите на ФК от 23,6%, което не представлява статистически значима разлика в изследвания показател (p=0,865). Данните са обобщени в **таблица 31**.

Таблица 31. Нива на Вит. В12 и ФК в началото и 6 месеца след лечението с ЛКИГ

Показател	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Вит. В12 (1 D) (246-911 pg/ml)	15	291,37	309,00	107,92	134,90	502,00	0,173
Вит. В12 (1 Y) (246-911 pg/ml)	21	246,43	240,00	91,16	93,12	486,00	
Фолиева к-на (1 D) (>5 ng/ml)	15	11,00	8,00	6,71	4,30	26,50	0,865
ФК (1 Y) (>5 ng/ml)	23	8,41	7,71	4,99	1,30	25,00	

4.3.3. Хомоцистеин

Поради финансови причини, ниво на хомоцистеин изследвахме само при 23 български и 7 немски пациента след започване на терапия с ЛКИГ. Нормата е <15 umol/l. Средната стойност при българските пациенти е 27,31±10,3 umol/l, а при немските- 73,31±106,74 umol/l. Не съществува статистически значима разлика в изследвания показател при съпоставка между български и немски пациенти (p=0,452).

4.3.4. Корелация между нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин в ЛКИГ група

4.3.4.1. При съпоставка между ниво на хомоцистеин и Вит. В12 и хомоцистеин и ФК в българска ЛКИГ група се откриват слаби правопрпорционални връзки между изследваните показатели без статистически значими разлики (R=0,235, p=0,305; R=0,231, p=0,290)(**Таблица 32**).

Таблица 32. Съпоставка между нива на хомоцистеин, Вит. В12 и ФК при български пациенти

ЛКИГ (българска)		Вит. В12 (1 Y) (246-911 pg/ml)	ФК (1 Y) (>5 ng/ml)
Хомоцистеин (<15 umol/l)	R	0,235	0,231
	p	0,305	0,290

4.3.4.2. В немската група се наблюдава умерена правопрпорционална връзка между нива на хомоцистеин и Вит. В12, без статистически значима разлика ($R= 0,571$, $p=0,180$). При съпоставка между хомоцистеин и ФК отново не се открива статистическа разлика ($R=0,357$, $p=0,432$)(Таблица 33).

Таблица 33. Съпоставка между нива на хомоцистеин, Вит. В12 и ФК при немски пациенти

ЛКИГ (немска)		Вит. В12 след (246-911 pg/ml)	ФК след (>5 ng/ml)
Хомоцистеин (<15 umol/l)	R	0,571	0,357
	p	0,180	0,432

4.3.5. Съпоставка между нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин в двете групи ЛКИГ пациенти

При сравнение между двете групи по показател “средно ниво на Вит. В12”, се открива разлика от 15,46 pg/ml по-висока стойност в немската група пациенти. Не се открива статистически значима разлика в изследвания показател между двете групи ($p=0,681$).

При търсене на корелация на “средно ниво на ФК”, се открива разлика от 1,22 ng/ml в полза на българската група пациенти. Отново не се намира сигнификантна разлика между двете групи ($p=0,380$).

При съпоставка в “средно ниво на хомоцистеин” се открива разлика от 46 umol/l по-висока стойност в немската група, но това отново не представлява статистически значима разлика ($p=0,452$)(Таблица 34).

Таблица 34. Корелация между нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин при ЛКИГ (българска) и (немска) групи пациенти

Показател	Група	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Вит. В12 (1 Y) (246-911 pg/ml)	ЛКИГ (българска)	21	246,43	240,00	91,16	93,12	486,00	0,681
	ЛКИГ (немска)	9	261,89	223,00	80,80	167,00	399,00	
ФК (1 Y) (>5 ng/ml)	ЛКИГ (българска)	23	8,41	7,71	4,99	1,30	25,00	0,380
	ЛКИГ (немска)	9	7,19	4,60	4,94	2,90	18,80	
Хомоцистеин (<15 umol/l)	ЛКИГ (българска)	23	27,31	24,70	10,30	9,70	49,50	0,452
	ЛКИГ (немска)	7	73,31	26,20	106,74	14,80	309,80	

4.4. Корелация на нервна проводимост в ЛКИГ (българска) и ЛКИГ (немска) групи с нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин

4.4.1. Единствената зависимост в ЛКИГ (българска) група се наблюдава по отношение на нивото на хомоцистеин и скорост на провеждане по двигателните влакна на n. peroneus ($p=0,007$). Открива се умерена, обратнопропорционална връзка между изследваните показатели ($R= -0,545$). С повишаване на стойността на хомоцистеина се забавя скоростта на провеждане по двигателните влакна (Таблица 35).

Таблица 35. Зависимост на нервна проводимост с нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин в българска група пациенти

ЛКИГ (българска)		Вит. В12 (1 D) (246-911 pg/ml)	Фолиева к-на (1 D) (>5 ng/ml)	Вит. В12 (1 Y) (246-911 pg/ml)	ФК (1 Y) (>5 ng/ml)	Хомоцистеин (<15 umol/l)
n. peroneus моторен, ДМЛ (ms) (<7.0 ms)	R	-0,391	0,177	-0,119	0,320	0,031
	p	0,149	0,528	0,607	0,147	0,893
n. peroneus моторен, скорост (m/s) (>42 m/s)	R	0,145	0,281	-0,055	-0,167	-0,545
	p	0,607	0,311	0,814	0,445	0,007
n. peroneus моторен, амплитуда (mV) (>3,5 mV)	R	0,132	0,502	0,086	0,277	-0,088
	p	0,639	0,056	0,712	0,223	0,703
n. tibialis моторен, ДМЛ (<7 ms)	R	0,175	-0,029	0,136	-0,254	-0,210
	p	0,533	0,919	0,602	0,325	0,419
n. tibialis моторен, скорост (>42 m/s)	R	-0,064	-0,306	0,023	-0,091	-0,129
	p	0,820	0,268	0,929	0,727	0,622
n. tibialis моторен, амплитуда (>5 mV)	R	0,039	-0,409	-0,152	-0,170	-0,036
	p	0,889	0,130	0,560	0,513	0,892
n. suralis сетивен, скорост (>40 m/s)	R	-0,297	0,078	0,007	-0,154	0,365
	p	0,283	0,783	0,978	0,556	0,150
n. suralis сетивен, амплитуда (>3 ms)	R	-0,108	0,320	-0,113	0,186	0,091
	p	0,703	0,245	0,665	0,475	0,728
n. medianus моторен, скорост (>46 m/s)	R	-0,568	0,143	-0,371	0,061	0,080
	p	0,027	0,611	0,173	0,830	0,776
n. medianus моторен, амплитуда (>5 mV)	R	-0,066	0,081	-0,023	0,209	0,143
	p	0,815	0,775	0,934	0,454	0,611

4.4.2. В немската група пациенти не се наблюдава статистически значима разлика.

Данните са отразени в **таблица 36**.

Таблица 36. Нервна проводимост и връзка с нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин в немска група пациенти

ЛКИГ (немска)		Вит. В12 (1 Y) (246-911 pg/ml)	ФК (1 Y) (>5 ng/ml)	Хомоцистеин (<15 umol/l)
n. peroneus моторен, ДМЛ (ms) (<7,0 ms)	R	0,259	0,000	0,334
	p	0,574	1,000	0,465
n. peroneus моторен, скорост (m/s) (>42 m/s)	R	-0,185	0,148	0,259
	p	0,691	0,751	0,574
n. peroneus моторен, амплитуда (mV) (>3,5 mV)	R	-0,148	0,185	0,148
	p	0,751	0,691	0,751
n.tibialis моторен, ДМЛ (<7 ms)	R	0,677	0,235	0,441
	p	0,140	0,653	0,381
n. tibialis моторен, скорост (>42 m/s)	R	-0,257	-0,657	-0,371
	p	0,623	0,156	0,468
n. tibialis моторен, амплитуда (>5 mV)	R	0,086	-0,600	-0,143
	p	0,872	0,208	0,787
n. suralis сетивен, скорост (>40 m/s)	R	0,223	-0,401	-0,178
	p	0,631	0,373	0,702
n. suralis сетивен, амплитуда (>3 ms)	R	0,089	-0,535	-0,134
	p	0,849	0,216	0,775
n. medianus моторен, скорост (>46 m/s)	R	0,000	-0,316	-0,158
	p	1,000	0,604	0,800
n. medianus моторен, амплитуда (>5 mV)	R	-0,100	-0,900	-0,200
	p	0,873	0,037	0,747

4.5. Корелация на нервна проводимост в контролна група, ЛКИГ (българска) и ЛКИГ (немска) групи с настояща леводопа/ЛКИГ доза

Не се намира корелация между показател “настояща леводопа/ЛКИГ доза” и изследваните нерви, т.е. с повишаване на леводопа дозата не се получава нарушение в скорост на провеждане и амплута на СМАП. Данните са обобщени в **таблица 37**.

Таблица 37. Корелация на нервна проводимост в контролна група, ЛКИГ (българска) и ЛКИГ (немска) групи с настояща леводопа/ЛКИГ доза

		Контроли	ЛКИГ (българска)	ЛКИГ (немска)
		Настояща доза с леводопа (mg)	Настояща доза с леводопа (mg)	Настояща доза с леводопа (mg)
п. peroneus моторен, ДМЛ (ms) (<7.0 ms)	R	-0,217	-0,076	0,445
	p	0,437	0,738	0,317
п. peroneus моторен, скорост (m/s) (>42 m/s)	R	0,089	-0,160	0,593
	p	0,754	0,465	0,161
п. peroneus моторен, амплитуда (mV) (>3,5 mV)	R	-0,123	0,160	0,704
	p	0,663	0,489	0,077
п. tibialis моторен, ДМЛ (<7 ms)	R	0,268	-0,087	0,559
	p	0,334	0,740	0,249
п. tibialis моторен, скорост (>42 m/s)	R	-0,022	0,345	0,314
	p	0,939	0,176	0,544
п. tibialis моторен, амплитуда (>5 mV)	R	-0,336	-0,007	-0,771
	p	0,221	0,978	0,072
п. suralis сетивен, скорост (>40 m/s)	R	0,094	-0,012	0,089
	p	0,738	0,963	0,849
п. suralis сетивен, амплитуда (>3 ms)	R	-0,009	0,305	-0,089
	p	0,974	0,233	0,849
п. medianus моторен, скорост (>46 m/s)	R	0,047	0,254	-0,791
	p	0,868	0,362	0,111
п. medianus моторен, амплитуда (>5 mV)	R	-0,372	0,431	0,000
	p	0,172	0,109	1,000

4.5.1. Корелация между LED, настояща ЛКИГ доза и нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин 6 месеца след лечението

При съпоставка на LED и нива на Вит. В12 и ФК съществуват слаби връзки и липса на статистически значима разлика ($R=0,085$, $p=0,763$)($R= -0,042$, $p=0,880$)(Таблица 38).

Таблица 38. Корелация на LED със стойности на вит. В12 и ФК

ЛКИГ (българска)		Вит. В12 (1 D) (246-911 pg/ml)	Фолиева к-на (1 D) (>5 ng/ml)
Леводопа еквивалентна доза (mg) (1 D)	R	0,085	-0,042
	p	0,763	0,880

Между настояща ЛКИГ доза и ниво на Вит. В12 съществува обратнопропорционална слаба връзка без статистически значима разлика между изследваните показатели ($R= -0,157$, $p= 0,469$). При съпоставка между настояща ЛКИГ

доза и ниво на ФК отново се открива слаба правопрпорционална връзка без статистически значима разлика между показателите ($R=0,026$, $p=0,906$). При съпоставка с ниво на хомоцистеин се открива слаба правопрпорционална връзка без статистически значима разлика ($R=0,067$, $p=0,761$). Данните са представени на **таблица 39**.

Таблица 39. Корелация на настояща ЛКИГ доза с нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин при български пациенти

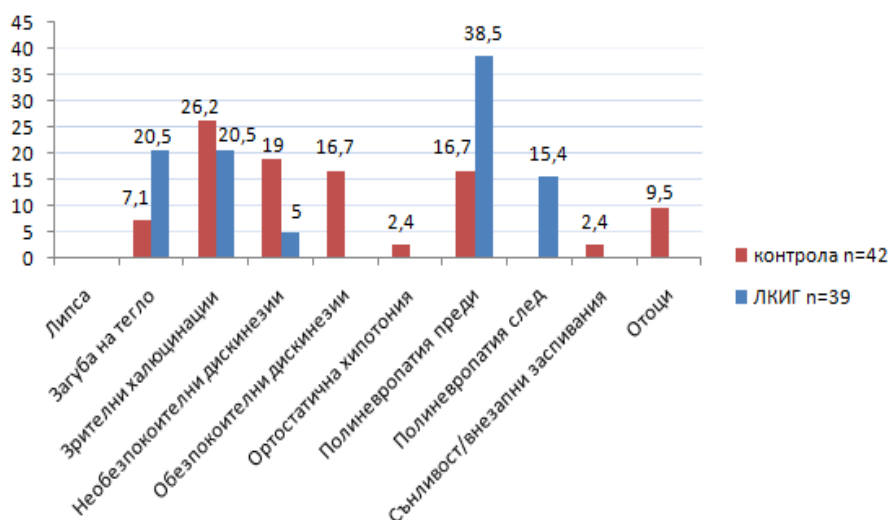
ЛКИГ (българска)		Вит. В12 (1 Y) (246-911 pg/ml)	ФК (1 Y) (>5 ng/ml)	Хомоцистеин (<15 umol/l)
Настояща доза с леводопа (mg)	R	-0,157	0,026	0,067
	p	0,496	0,906	0,761

5. Странични ефекти на лечението с леводопа/ЛКИГ при контролна група и ЛКИГ (българска)

Що се касае до страничните ефекти от приложението на леводопа се наблюдават следните зависимости:

В контролната група са на лице при 42 пациента, а в ЛКИГ групата при 39. В контролната група най-изявеният страничен ефект са дискинезиите (необезпокоителни и обезпокоителни), които представляват 35,7%. Втори по честота са зрителните халюцинации (26,2%).

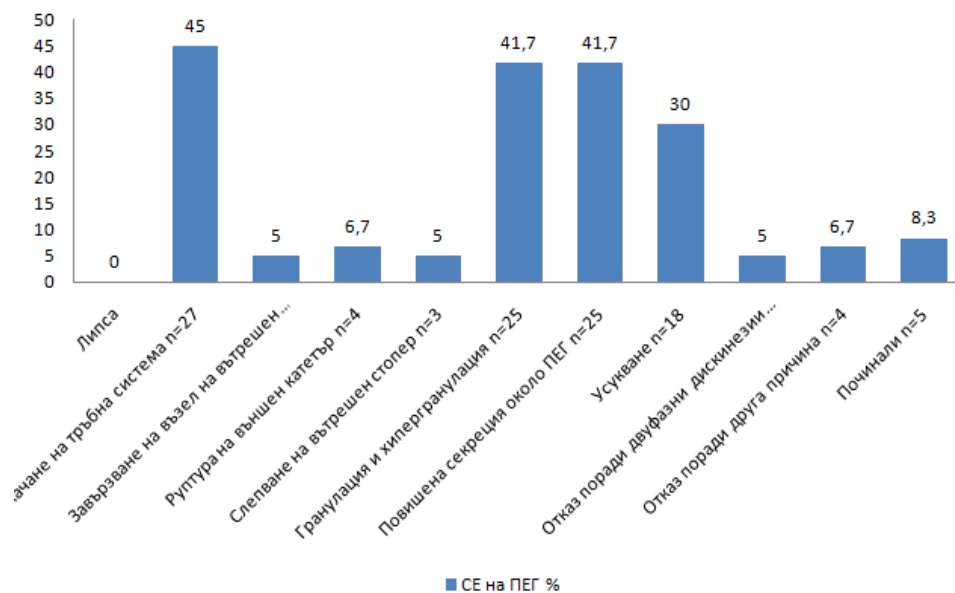
В ЛКИГ групата най-изявени са полиневропатните оплаквания (53,9%), следвани от загуба на тегло (20,5%) и зрителни халюцинации (20,5%). Значително е намалял дялът на пациентите с изразени дискинезии (5,1%). Данните са представени на **фигура 28**.



Фигура 28. Странични ефекти на леводопа терапията в %

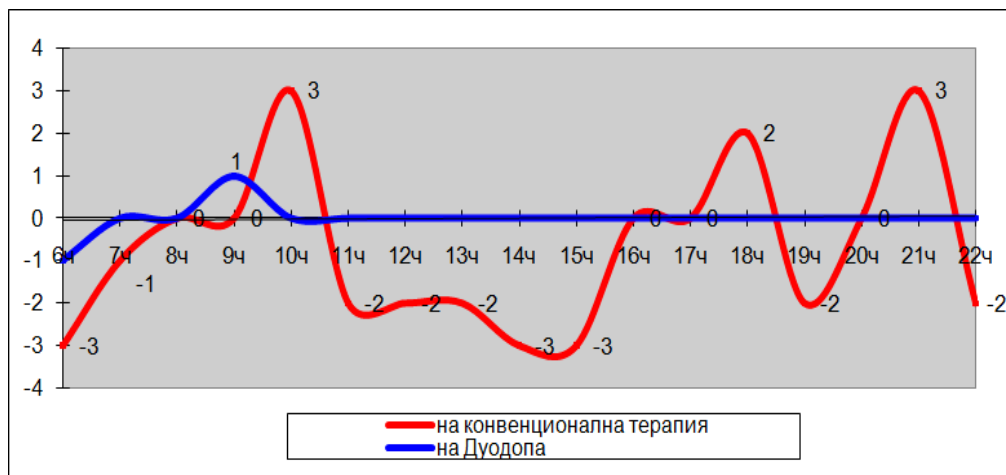
6. Странични ефекти на ПЕГ системата

По отношение на страничните ефекти свързани с РЕГ- системата се наблюдава следното: от общо 60 пациента, при 27 от тях се наблюдава разкачване на вътрешната от външната тръба (45%). Втори по честота са възникване на гранулация (41,7%) и повишена секреция около ПЕГ (41,7%). На трето място се наблюдава усукване на вътрешната тръба при 18 пациента (30%). При пациентите не се наблюдават сериозни странични ефекти, свързани с трайни нарушения на здравословното състояние или водещи до смърт. Има трима пациента, отказали се от терапията поради наличие на двуфазни дискинезии, а други четирима по причини, несвързани с терапията. Има пет починали пациента от соматични заболявания, несвързани пряко с лечението с ЛКИГ (клапно увреждане и сърдечна недостатъчност, ритъмно-проводни нарушения на сърцето, дебелочревен илеус без пряка връзка с РЕГ-системата). Данните са представени на **фигура 29**.



Фигура 29. Странични ефекти на РЕГ- системата

7. Скала за терапевтичен отговор от лечението



Фигура 30. Скала за отчитане на резултата от перорална терапия и ЛКИГ

V. ОБСЪЖДАНЕ

1. Съпоставка група-контрола

Паркинсоновата болест е социално значимо заболяване, което вълнува изследователите от много години насам. Обект на изследване е предимно двигателната сфера, защото безспорно движението е най-съществената дейност от човешкото съществуване. През последните години се обръща значително внимание и на немоторните симптоми, защото те в комплекс с двигателните възможности изграждат цялостната картина на заболяването. Болестта е инвалидизираща в късната си фаза, пациентите стават все по-зависими от грижите на близките си, намалява трудоспособността им. По-младите пациенти срещат трудности на работното място и често напускат работа. Някои от болните ограничават социалните си контакти поради това, че чувстват неудобство да бъдат сковани, трудно подвижни или с тремор и да бъдат гледани и обсъждани от другите хора. Неудобство създава и приемът на много медикаменти в определени часове. Именно поради тази причина лечението с ЛКИГ осигурява известна независимост както по отношение на двигателните възможности, така и “освобождава” пациентите от постоянното очакване на приема на следващата доза медикаменти. Терапията с ЛКИГ показва превъзходен ефект по отношение подобряване на движенията, намаляване на ригидността, значително повлияване и дори напълно изчезване на двигателните флукуации, които са най-сериозният проблем в късната фаза на ПБ. Паралелно с това се постига добро повлияване на съня, умората, болковите оплаквания, настроението и самочувствието на пациентите. В Западноевропейските държави се прилага по-широко от 2000-та година, а в нашата страна - от края на 2009 г.

По отношение на възрастта на започване на терапия с ЛКИГ, в българската популация се наблюдава една по-ранна възраст на стартиране на лечението (около 62 години), която е съизмерима с данните на някои автори. При по-голяма част от изследователите, възрастта на започване на лечение е по-късна (средно около 70 години). Това произтича от факта, че лечение с инфузионна помпа се прилага в късните стадии на ПБ, след изчерпване на всички останали възможности на пероралната терапия в оптимални дози и подходящ дозов режим. Разликата във възрастта най-вероятно се обуславя от икономически причини: терапията е твърде скъпа (около 70 000 лв годишно на пациент). Поради това се дава предимство на относително по-млади и трудоспособни пациенти, без разбира се това да дискриминира по някакъв начин болните в по-

напреднала възраст. Освен това се предполага, че по-младите пациенти имат по-малко придружаващи заболявания, не са прекалено инвалидизирани и манипулацията за поставяне на ПЕГ не би довела до наличие на усложнение, както това би могло да се очаква при един по-възрастен и увреден пациент. Т.е. тук на преден план излиза съвкупност от социални, икономически, здравни и етични проблеми, които ние като лекари за съжаление не можем да разрешим колкото и да се опитваме винаги да работим за благото на пациентите. Все пак през последната година се наблюдава включване на пациенти и над 75 годишна възраст, което произтича от натрупания ни опит в лечението и множеството позитиви от терапията, на които сме свидетели всеки ден.

Продължителността на развитие на болестта винаги е голяма за пациентите в късна фаза на ПБ. Именно тогава се появяват двигателните и немоторни флукуации, засилват се дискинезиите, увеличава се инвалидизацията на пациентите. Данните ни за продължителност на заболяване се доближават до цитираните в други проучвания (21,22,26).

По отношение на основните оплаквания, двигателната сфера винаги е била от съществен интерес за изследователите и водеща при изследването. Редица чуждестранни автори се интересуват от състоянието на пациентите в “on” и в “off”- период и дали след започване на терапията с ЛКИГ ще се отчетат статистически значими разлики между изходното ниво сравнено с няколко месеца след лечението. За тази цел се прилага унифицираната скала UPDRS, която е широко използвана в световен мащаб и дава реална оценка за състоянието на пациента. В нашето проучване тя също е застъпена, като сме използвали главно третата и четвъртата ѝ част, които са свързани с моторната страна на заболяването и усложненията от терапията. Наблюдавахме сигнификантна разлика в двигателната дейност на пациентите от ЛКИГ ($38,14 \pm 10,07$) за “on” периода и ($67,68 \pm 10,63$) за “off” периода и тези от контролната група. И в двете групи пациенти се наблюдава нарушение в двигателната сфера, с лек превес за тези на лечение с ЛКИГ. Нашите данни се припокриват напълно с тези от многобройни проучвания, които също потвърждават нашата теза (17,26,84,103). Друга съществена страна на проблема на лечението с леводопа е възникването на странични ефекти- дискинезии, наличието на двигателни флукуации и тяхната тежест. Също така, изследването на редица немоторни симптоми заема основна част от проучванията на голям брой автори, в частност и на нашия труд. Усложненията от лечението са представени с малко по-голяма тежест за ЛКИГ групата ($11,02 \pm 2,754$), в сравнение с контролната група. Нашите данни са съизмерими с резултатите от други проучвания (25,103,104,138,165). Позитив на

настоящата работа е, че сме разгледали отделни аспекти от UPDRS IV, а именно продължителността на “off”-периода (въпрос 39) и продължителност на дискинезиите (въпрос 32). Смятаме, че тези две подкатегории са от изключителна важност за по-нататъшния ход на развитие на заболяването и са пряко свързани с инвалидизацията и качеството на живот на пациентите. Именно по тази причина сме провели по-задълбочен анализ в тази насока, както това е направено и от други автори (103,104,165,174). От получените от нас резултати може да се направи заключението, че “off” периодът е малко по-продължителен при пациентите на лечение с ЛКИГ сравнено с контролната група, като може да заема от 76% до 100% (при някои пациенти) от будната част на деня. Резултатите ни са съизмерими с данните от други проведени проучвания и се доближават в максимална степен до това на Fernandez (103). По отношение на дискинезиите те могат да се наблюдават и в двете групи. Както стана ясно от литературния обзор, колкото по-млади са пациентите с ПБ, толкова по-рано настъпва при тях появата на дискинезии и те са по-тежки и инвалидизиращи. Отново дискинезиите са по-тежко изразени в ЛКИГ групата, което е сходно с данни, представени от други автори (22,23,25). Напоследък, в проучванията на Antonini и съавтори (28) се наблюдава тенденция за разделянето на дискинезиите по тежест на обезпокоителни и необезпокоителни.

Както стана ясно, през последните години все повече световни автори обръщат внимание на немоторните симптоми, а не изследват само моторната страна на заболяването (23,102,104,244,282,299). Това произтича от факта, че в голям процент от случаите немоторните симптоми са значително инвалидизиращи за пациента и допълнително могат да влошат клиничната картина. Освен това се говори за немоторен “on” и “off”-период. Съществуват множество проучвания в тази насока като с най-голям принос са разработките на Olanow, Antonini, Fernandez, Fasano и Zibetti (23,233,329,355). За тази цел са използвани различни скали и въпросници. Широко изследвани са следните симптоми: депресия, констипация, инсомния, когнитивни нарушения, болкови синдроми, нарушения в импулсния контрол и др. По подобие на чуждите автори и ние изследвахме при нашите пациенти някои немоторни нарушения (4,269). Установихме, че най-широко са застъпени инсомния, депресия, констипация и болкови синдроми. Най-съществено е засегнато нарушението на съня, като при нашите пациенти то е свързано най-вече с трудно заспиване, кратка продължителност на съня с фрагментиране и чести пробуждания. Също така често се наблюдават кошмари, дневни заспивания с прекомерна дневна сънливост (особено при прием на допаминови агонисти) и поведенчески нарушения в REM- фазата на съня (86,329,355). Безсъние се наблюдава в над 80% от

пациентите и от двете групи и представлява сериозен проблем. Когато един пациент няма правилен и достатъчен сън през нощта, при него се засилват двигателните и автономни нарушения. Той става по-скован, започва да трепери, не може да се обърне в леглото. Проявяват се симптомите на ПБ от една страна поради изчерпване действието на медикаментите, а от друга- поради непрекъснатото ангажиране на съзнанието с мисълта за безсъние и последиците от това. В тези случаи пациентите приемат допълнителна доза медикаменти, нарушават схемата на лечение и допринасят за засилване на двигателните флукуации. Голяма част от болните смятат, че с приема на допълнително количество леводопа и подобрение на паркинсоновата симптоматика, ще постигнат успех и по отношение на съня. В насока нарушения на съня, проучвания правят автори като Honig, Fernandez, Antonini, Zibeti и Merola (28,138,355). Данните им се доближават в голяма степен до нашите.

Депресивният синдром е вторият по честота немоторен симптом. Депресията се среща по-често при женския пол. Счита се, че около 35% от диагностицираните болни имат депресия в различна степен на изразеност. От обзора на литературните източници стана ясно, че депресията може да предхожда развитието на ПБ с няколко месеца или години и всъщност това да представлява първият симптом на заболяването. В патологичен аспект е установена невронална загуба в locus coeruleus и норадренергичен дефицит, които могат да увеличават риска от депресия. Освен ендогенни фактори (нарушен баланс на невромедиатори), влияние могат да окажат и някои външни причини- мисълта за сериозно неврологично заболяване, влошаването на двигателната сфера и влошеното качество на живот. Те неминуемо водят до поява или изостряне на психиатричната симптоматика. Това се потвърждава и в проучванията на Sagna и Kritzing (274). Нашите пациенти са с лека депресивна симптоматика (това е залегнало във включващите и изключващи критерии за участие в проучването). Това е целенасочено търсен подход, с цел да не се замаскират или изопачат данните, ако има наличие на умерена или тежка депресивна симптоматика. В нашето проучване сме използвали широко застъпения въпросник на Бек, като средната оценка за ЛКИГ групата е 16 т., а за контролната- 14 т. Резултатите са съизмерими при двете групи пациенти. Резултатите са съпоставими и при други автори, които задълбочено проучват депресивната симптоматика при паркинсоновите пациенти. Депресирани пациенти по-често имат влошено качество на живот и нарушения на когницията в сравнение с пациентите без депресия (291,341).

Следващият по честота симптом е констипацията, като може да заема от 27% до 52%. В контролната група преобладава неудовлетворението от болковата симптоматика

като едно от водещите оплаквания (105,106). Само 4 (от 61) от нашите пациенти имат нарушен импулсен контрол и само двама имат синдром на допаминова дисрегулация. По отношение на тези два симптома данните в световната литература са противоречиви и са обект на по-нататъшни проучвания (84,320). Изследването на констипация, безсъние и болкови синдроми има някои методични ограничения, тъй като се основава само на неспецифични въпроси. Не сме използвали скала за отчитане на съня, болковите оплаквания са въз основа на субективните преживявания на пациента, съобразно въпросници за качество на живот. Ние вярваме, че нашият труд все пак предлага някои пилотни за страната данни, които биха били от полза на други автори и в крайна сметка немоторните симптоми биха могли да се проучат допълнително подробно в проспективен план.

Друг основен симптом от немоторната сфера е когницията и нейното изследване. Нашите болни са с леко когнитивно нарушение (среден резултат 27-28 т. по MMSE). Пациенти с лека или умерена деменция могат да се лекуват с ЛКИГ (за справка Табл.1). Тези, с тежко нарушение в когницията, са неспособни да следват етапите на лечение и представляват потенциална опасност за самите себе си (неглижират състоянието си, не могат да си пуснат помпата, неспособни са да следват последователните стъпки на лечението, има опасност от изскубване на катетърната система, счупване на помпата и др). Именно поради тази причина това е изключващ критерии за стартиране на терапията. Пациентите и от други проучвания са също с преобладаващо леко когнитивно нарушение. Недостатък на използвания метод е, че е зависим от възрастта, образованието, социалния статус и интелектуалните възможности на пациентите. От там могат да произтичат разлики в оценяването. Също така не може да се даде реална представа за определени езекутивни функции, които биха могли да се изследват подробно със специализирани невропсихологични тестове. Те не са залегнали в нашата разработка, защото сме обърнали по-малко внимание на когнитивната сфера.

Следващият важен въпрос, който касае както болните и близките им, така и трябва да бъде основен приоритет на всяка държава, е свързан с качеството на живот на пациентите. Всеки човек заслужава да води достоен живот, в сравнително стабилно здравословно състояние, въпреки наличното тежко заболяване и предизвикателствата, пред които е изправен по отношение на лечение и здравни грижи. Качеството на живот е особено значим фактор в съвременното общество и е обект на изследване от все повече автори през последните години (23,102,104,244,282,299). Когато говорим за качество на живот, трябва да се има в предвид разбира се не само стабилното здравословно състояние

на пациентите. Тук се преплитат множество социални, икономически, финансови, морални и семейни аспекти, които събрани заедно дават една комплексна оценка за благосъстоянието на отделния индивид. Много изследователи правят един задълбочен, комплексен анализ на физическото и душевно състояние на пациентите си. Те използват различни скали и въпросници за оценка, някои от тях специално разработени или модифицирани за нуждите на съответното проучване. По подобие на тези автори ние също изследвахме различни аспекти от живота на пациентите чрез използване на въпросници за качество на живот, а именно: PDQ-39 и EQ-5D. Разбира се, изследването на двигателната сфера, усложненията от терапията и немоторните симптоми също така представляват основна част от въпроса за качество на живот. Най-същественят фактор, който дава реална оценка за състоянието на индивида, е възможността за самостоятелно движение. Въпросниците само маркират субективните впечатления на пациентите относно това как те се чувстват с това заболяване и как възприемат сегашното си състояние. Ние сравнихме нагласите на двата пола по отношение на заболяването и именно там се получиха статистически значими разлики между изследваните подкатегории. В групата на пациентите с ЛКИГ най-голяма, статистически значима разлика между мъже и жени се наблюдава за подкатегория “телесен дискомфорт”. Жените изпитват около два пъти повече (44,57%) болки и страдания свързани с болестта в сравнение с представителите от мъжки пол. Второ по честота се нарежда нарушението на “двигателната дейност”. Жените срещат по-големи затруднения в придвижването, сравнено с мъжете. Нашите резултати се доближават до тези описани от други автори, които в повечето случаи са използвали въпросник PDQ-39, а в други- съкратения вариант на въпросника, а именно PDQ-8. Ние искахме да дадем една по-детайлна и точна оценка на състоянието на пациентите и поради това сме използвали пълната версията на въпросника. В няколко последователни години Nyholm (2005), Isacson (2008) и Puente (2010) изследват качеството на живот при пациенти с късна ПБ непосредствено преди започване на лечение с ЛКИГ и контроли (142,218,259). Техните резултати са сходни с тези, съобщени в нашето проучване. При анализ на контролната група се отчита, че отново жените в късна фаза на ПБ на перорална терапия имат по-големи проблеми в общуването ($59,13 \pm 14,67$), сравнено с мъжете от същата група ($46,87 \pm 14,17$). Емоционалното благополучие отново е по-засегнато при жените. Пациентките от женски пол са по-чувствителни и емоционални към заболяването, отколкото мъжете. 79,5% от мъжете съобщават за известен дискомфорт и затруднение при самообслужване, а всяка втора жена споделя, че има сериозни затруднения при самообслужването. Жените от

ЛКИГ група имат по-силно субективно възприятие за тежестта на оплакванията по отношение на болки и неразположения. 82,1% от мъжете се оплакват от известна изразеност на симптоми като тревожност и депресия, а 8 от 9 жени (88,9%) от известна или сериозна изразеност на симптомите. И двата пола от контролната група показват склонност към тревожност или депресия, но симптомите са разпределени поравно между двата пола.

Интерес за нас представляваше съпоставянето на въпросниците с въпросника за депресия на Бек, скалата за когнитивен дефицит MMSE, продължителността на заболяването и тежестта на ПБ. От направената литературна справка се откри информация за подобна съпоставка при част от авторите. От получените резултати стигнахме до заключението, че качеството на живот на пациентите е пряко свързано с психоемоционалното им състояние- колкото е по-лошо качеството на живот, толкова е по-изразена депресивната симптоматика. Това важи в еднаква степен и за двете групи. Също така качеството на живот на пациентите се влошава с напредване на заболяването.

Отчетохме, че при контролите колкото по-тежко са изразени паркинсоновите симптоми през “off”- периода, толкова по-засегнати са двигателната сфера, обичайните ежедневни дейности и най-вече емоционалният аспект на болестта- комуникация с хора, ограничаване на социални контакти, неудобство от заболяването. За щастие всички пациенти намират необходимата подкрепа от страна на близките си. За “on”- периода на заболяването показателите са сходни. Пациентите се чувстват неудовлетворени откъм двигателната си активност, ежедневните дейности и изпитват неудобство от болестта. Резултатите са логично следствие от тежестта на паркинсоновата симптоматика. Пациентите се чувстват най-ограничени по отношение на всекидневните задължения и са зависими от близките си, когато са в “off”- периода на заболяването. Страничните ефекти от лечението, наличието на дискинезии и тяхната тежест, се отразяват най-силно върху телесния дискомфорт на пациентите и в този момент те отчитат най-малка подкрепа от страна на близките си. Също така е важно да се отбележи, че при изразени по тежест и продължителност двигателни флукуации и дискинезии с висока оценка по UPDRS IV, се влошава здравословното състояние на пациентите, измерено чрез субективното им усещане за дадения момент.

В ЛКИГ групата, по подобие на контролната група, открихме зависимост между състоянието на пациентите в “on”- период и подкатегории “двигателна дейност”, “всекидневни задължения”, “неудобство” и “общ индекс”. Най-силна е корелацията с ежедневните дейности и неудобството от заболяването. Установихме съществена връзка

между състоянието на пациентите в “off”- период и подкатегории “двигателна дейност “ и “всекидневни задължения”. Оказва се, че най-силно засегнати са способността за движение и извършване на елементарни ежедневни дейности, което значително влошава качеството на живот на пациентите от ЛКИГ група. Това води след себе си нарушение на емоционалното благополучие, което се отразява и на общата оценка на въпросника. Болните срещат разбиране и намират добра социална подкрепа от страна на близки и познати, нямат големи проблеми в общуването. Най-малко разбиране от страна на близките усещат при по-дълъг “off”- период. Наблюдава се и друга тенденция при пациентите от ЛКИГ група- изразеността на двигателните флукуации и дискинезиите е пряко свързана с всекидневните задължения, двигателната дейност, емоционалното благополучие, неудобството и телесния дискомфорт- засегнати са множество аспекти от физическата и емоционална сфера. Оказва се, че при болните от ЛКИГ групата, най-негативно влияние върху двигателната активност и емоционалното благополучие оказват продължителността на “off”- периода и тежестта на дискинезиите. Отново се потвърждава основната ни теза, че двигателните флукуации оказват най-същественото негативно влияние върху физическото и психическо състояние на пациентите и степента на развитие на заболяването.

В обобщение може да каже, че пациентите в късна фаза на ПБ са с голяма продължителност на заболяването, изразени двигателни флукуации, дискинезии и напреднала инвалидизация. Болните и от двете групи имат съществено засягане на двигателната дейност, тежки и продължителни дискинезии и изразени двигателни флукуации. ‘Off’- периодът е продължителен, като може да заеме до 100% от будната част на деня. Безсънието е най-често срещаният немоторен симптом при двете групи пациенти, като то е значително изразено. От другите немоторни симптоми най-често срещани в групата ЛКИГ са депресия, констипация и болкови синдроми. Значимо нарушение се открива и в качеството на живот. За по-детайлно сравнение кохортата е разделена на мъже и жени. И за двете групи се отчита, че жените са засегнати до два пъти повече по отношение на двигателна дейност, емоционално благополучие, самообслужване и общуване. Качеството на живот на пациентите се влошава с напредване на заболяването, пряко свързано е и с депресивната симптоматика. Клиничната картина е по-влошена в групата ЛКИГ, като най-негативно влияние върху двигателната активност и емоционално благополучие оказват продължителността на “off”- периода и тежестта на дискинезиите.

2. Сравнение на ЛКИГ група при първи ден на започване на лечение с ЛКИГ (1D baseline) и една година след това (1Y follow-up)

С най-голяма информативност, достоверност и научно приложение е сравнението вътре в групата пациенти на лечение с ЛКИГ непосредствено след стартирането и една година след провежданото лечение. Това е и подходът на повечето световни изследователи.

Безспорно двигателната сфера е най-важната от клинична гледна точка за пациентите с късна ПБ, защото обуславя възможността за ходене, извършване на елементарни ежедневни дейности, самообслужване. Невъзможността за движение или ограничаването му оказва съществено негативно влияние върху емоционалното състояние на пациента. Често пациентите се намират в безпомощно състояние, “приковани” към леглото или инвалидния стол, в очакване на следващия прием на медикаменти. В повечето случаи “on”- периодът е значително скъсен, като може да продължава само 1-1,5 ч. между отделните приеми. Точно поради тази причина, приложението на ЛКИГ осигурява една стабилна плазмена концентрация на леводопа в кръвта и продължително стимулиране на допаминергичните рецептори, което води до значително намаляване на двигателните флуктуации, сигнификантно удължаване на “on”- периода и способства за стабилизиране на двигателното състояние на пациентите. Много съществен позитив е и избягването на стомашния пасаж и взаимодействието с други аминокиселини от храната. По този начин по-големи количества леводопа могат да достигнат кръвно-мозъчната бариера. Чрез това лечение на пациента практически се осигурява подвижност през по-голямата част от денонощието. Този резултат силно корелира със световния опит и данните от множество клинични проучвания (53,59,165,216,219,229). Най-значимото постижение след прилагане на интестиналната терапия е намаляването до пълната липса на двигателни флуктуации, които безспорно са най-инвалидизиращи за пациентите в късна фаза на ПБ. От направената литературна справка, всички автори, занимаващи се с въпроси, касаещи късна ПБ, обръщат най-голямо внимание на двигателните флуктуации и това е водещото изследване в техните проучвания (21, 23, 25, 84, 93, 102, 138, 151, 165, 174, 210, 218, 233, 244, 329, 355).

Най-широко застъпени са проучванията сравняващи перорална политерапия и приложение на ЛКИГ като монотерапия. В тях се отчита значително подобрене на двигателните симптоми. Най-добър резултат по отношение нарастване на “on”- периода се отчита в интервала 81%-100% без наличие на обезпокоителни дискинезии, респективно

82% редуция на “off”- периода (218). Резултатите на различните автори са в границите средно на 30% до 90%.

Нашето клинично проучване показва сигнификантно подобрене на походката и движенията, намаляване на продължителността и тежестта на дискинезиите, подобрене на депресивната симптоматика, съня, настроението и нагласата към заболяването. Данните ни се доближават в значителна степен до тези, съобщени от повечето автори (103,239,259,282). При съпоставка на двигателната активност непосредствено след започване на терапия с ЛКИГ и една година след това, се открива значимо подобрене. Изчислихме, че средната оценка на периода в началото на лечението е 38,14, а една година след това- 21,97. Наблюдава се 42,4% подобрене на “on”- периода с намаляване на тежестта на паркинсоновата симптоматика, което е значително постижение предвид естеството на заболяването. Пациентите ни са подвижни през една значително голяма част от денонощието, през деня са независими в движенията си, а нощно време безпроблемно могат да станат и да отидат до тоалетната. При наличие на леко влошаване и колебание в състоянието, винаги могат да си направят допълнителна (екстра) доза за отпускане. Резултатите ни корелират силно и напълно се припокриват с тези на редица изследователи. Olanow отбелязва, че средната продължителност на “on”-периода нараства с 4,11 ч. за период от 12 седмици (233). Puente отчита намаляване на средния UPDRS “on” от 46,2 на 28,7- данни, съизмерими с нашите (259). Devos отчита над 90% намаление на двигателните флукуации за 6-годишен период на лечение (84). Други автори отчитат дори още по-сигнификантно подобрене на “on”-периода. Fernandez отбелязва значителна ефикасност по отношение намаляване на “off”- периода и удължаване на “on”- периода, Santos-García отчита около 91% подобрене на “off”- периода (282), а Timrka дори 112% увеличение на “on”- периода след 6-месечно лечение. Palhagen докладва сигнификантно подобрене, което е постоянно в рамките на 12-месечен период (244). Данните са много обнадеждаващи и напълно реални, като се базират и на нашия опит, който натрупахме от края на 2009 г. до сега.

Отлични резултати се постигат и в направление дискинезии и продължителност на “off”- периода. Наличието на дискинезии е изключително инвалидизиращо за пациентите. При някои от тях те могат да заемат до 50-60% от будната част на деня, при други са почти постоянно. Освен, че създават дискомфорт, понякога силно ограничават възможността за нормални движения, координирането на крайниците и отново оказват силен негативен ефект върху емоционалното състояние. Често водят до отслабване на телло, прекомерно изпотяване, сърцебиене. Особено неприятни за пациентите и трудни за

повлияване са двуфазните дискинезии. Практиката показва, че повишаването на дозата на леводопа може да постигне някакъв ефект по посока тяхното намаляване, който за съжаление в повечето случаи е краткотраен. Според някои изследователи, приложението на ЛКИГ може да подобри състоянието без наличие на двигателни флукуации и да намали тежестта на двуфазните дискинезии, които са най-инвалидизиращи за болните.

В нашето проучване установихме, че една година след започване на терапия с ЛКИГ се наблюдава 49,5% подобрене в общата оценка на неволевите движения и тежестта и продължителността на “off”- периода. Изчислихме отделно само продължителността на “off”- периода и отново намерихме сигнификантно подобрене: 55,2% намаляване на първата година след лечението. Резултатите, представени от повечето автори, са съизмерими с нашите (28,103,218,233,301), най-близки са тези на Lopiano от 2016 г. Santos-Garcia отбелязва до 90% подобрене на продължителността на “off” периода, което е двойно по-добро от нашия резултат, но пациентите са проследявани за 170-месечен интервал срещу 12-месечен за нашите пациенти (282). Други автори като Antonini, Eggert, Fernandez, Honig, Karlsborg, Nyholm и Olanow докладват за трайно редуциране на “off”- периода с около 50-70%. Що се касае до неволевите движения, установихме намаляване с 51% на общия процент на дискинезиите с времето и провежданото лечение. Полученият от нас резултат се припокрива напълно с данните, съобщени от редица автори (23,26,28,103,218,221,233,301). По този показател резултатите ни се доближават най-много до тези на Santos-Garcia, който е установил 55,5% подобрене (282). Най-голям успех по отношение подобрене на дискинезиите е отчетен от Timprka (90%), а един от най-ниските резултати е на Zibetti (30%) (356). Целенасоченият подход в изследването на дискинезиите от редица автори, още веднъж потвърждава тяхната значимост във формирането на тежестта на паркинсоновата симптоматика. Те представляват неразделна част от нарушението на двигателната сфера наред с ригидно-хипобрадикинетичния синдром. Необходимо е постигането на баланс между хипокинетичните и хиперкинетичните състояния, което се осъществява с голям успех посредством приложението на ЛКИГ.

Друга съществена страна на паркинсоновата симптоматика е разглеждането на немоторните симптоми, които са особено изразени при голяма част от пациентите с късна ПБ. При нашите болни съществено внимание обърнахме на депресивната симптоматика, като я сравнихме в началото на терапията и една година след това. При съпоставка на показателя във времето, се отчита сигнификантно подобрене. Отчетохме първоначална средна оценка от 16,41 т., а една година след това- 11,83 т. Наблюдава се 28% подобрене

в депресивната симптоматика, което до голяма степен се дължи на подобрене в двигателната активност, удължаване на “on”- периода, намаляване на процента и тежестта на дискинезиите. Нашите резултати корелират с тези на други автори, които също отчитат подобрене в психичната сфера няколко месеца след започване на терапия с ЛКИГ (23,26,233). Също така много важен е въпросът за нарушението на съня, като при българските пациенти той се оказва най-честият немоторен симптом. При болните се наблюдава предимно безсъние и много по-рядко внезапни заспивания. При анализ на този симптом открихме, че той сигнификантно се повлиява от приложението на ЛКИГ. От първоначални данни за 40 пациента с безсъние, при 26 се отчита подобрене на съня на първата година след започване на терапията. Резултатите ни се доближават до тези, цитирани от други автори. Zibetti и Merola съобщават за значително подобрене на нощния сън и премахване на дневната сънливост (355). Honig, Fernandez и Antonini излизат с единодушни данни относно значително подобрене на съня в няколко последователни години (23,103,138). Eggert, Fasano и Nyholm също отчитат позитивен ефект върху съня след стартиране на инфузионната терапия (21,93,224). Повечето автори използват въпросници и скали за отчитане нарушенията на съня, докато ние сме се базирали на въпрос 41 от UPDRS IV. Също така имаме косвени данни за подобрене на констипацията и гастроинтестиналния мотилитет. Въз основа на проведените анализи отчетохме значително подобрене на двигателната сфера със сигнификантно намаляване на двигателните флукуации и подобрене на някои от основните немоторни симптоми една година след приложението на ЛКИГ. Резултатите са трайни и много обнадеждаващи, като показват превъзходния ефект от интрадуоденалното приложение на леводопа.

Важен въпрос, който сме засегнали в нашето проучване е този, касаещ количеството на приеманата леводопа под формата на ЛКИГ. От изчисленията ни става ясно, че средната стойност на LED преди започване на терапията с ЛКИГ е 1361,07 мг, като след стартиране на терапията се наблюдава минимално повишаване- 1419,90 мг, което представлява 4,1%. При съпоставка между двете дози се намира статистически значима разлика. Изчислихме максимална доза от 2270 мг, което е двукратно по-ниско (52%) от максималната доза по време на пероралната терапия. Т.е. след стартиране на лечение с ЛКИГ се наблюдава тенденция за понижаване на прекомерно високите максимални стойности на леводопа, като сме постигнали една нормална средна стойност на леводопа, съизмерима с пероралната доза. Тези данни са в потвърждение с част от резултатите, получени от някои автори. Според Fasano и съавтори и Zibetti и съавтори, пациенти на лечение с ЛКИГ могат да останат на едни и същи дози в продължение на

много години, без да има нужда от повишаване на дозата на ЛКИГ (357). Дори се отчита обратното- лека редукция в дозата. Nyholm счита, че добавянето на СОМТ-инхибитор може да намали леко дозата на леводопа и да предотврати нуждата от допълнителна втора касета с гел (221). От друга страна, нашите резултати са в противовес с данните на други изследователи, които са на мнение, че след започване на лечение с ЛКИГ, се повишават нуждите от леводопа и се наблюдават по-високи средни стойности на използвания медикамент. Това е отбелязано от Antonini в глобалния регистър GLORIA, 2017 г. За българската популация и нашите условия сме постигнали “вместване” в 2000 мг за денонощие, което представлява една касета ЛКИГ. Това разбира се е съобразено с нуждите на пациентите и не е в техен ущърб. Установихме, че преди започване на лечението с ЛКИГ, с повишаване на дозата на леводопа, се увеличава продължителността на дискинезиите и тяхната тежест. При сравняване на настоящата ЛКИГ доза (1 година след лечение) с показатели на UPDRS се открива обратната зависимост. С повишаване на дозата се намалява продължителността на “off”- периода, подобрява се двигателната симптоматика и се намалява продължителността на дискинезиите, т.е. постига се отличен резултат по отношение на двигателните флукуации, което е най-съществен резултат от лечението. Данните ни са сходни с тези, установени от други изследователи (103,221,233,301,356).

По подобие на група-контрола, отново изследвахме нагласите на пациентите спрямо тежестта на заболяването, емоционалната настройка и желанието за общуване и споделяне с близки и приятели. Пациентите попълниха въпросници PDQ-39 и EQ-5D в началото на терапията и една година след това.

За първата подкатегория на въпросник PDQ-39 “двигателна дейност”, отчетохме сигнификантна разлика между мъже и жени, като жените срещат по-голямо затруднение в придвижването. Една година след терапията се наблюдава тенденция за подобрене във възприятието на пациентите спрямо движението. При мъжете се наблюдава 40% подобрене в подкатегорията, а при жените- 38%.

За подкатегория “всекидневни задължения” отново установихме сигнификантна разлика между мъже и жени една година след провежданото лечение. Жените отново се отнасят малко по-скептично към извършването на ежедневните дейности и са по-критични в оценката си. Отчетохме 38% подобрене при мъжете и 35% при жените. Нашите резултати са аналогични на тези, съобщени от други автори (210,218,259,357).

Една година след инфузионната терапия, жените остават по-емоционални спрямо заболяването от мъжете. Регистрирахме подобрене на удовлетвореността от живота, като

при мъжете е на лице малко по-голямо подобрене от 38%, сравнено с 33% при жените. В началото на лечението и мъжете и жените чувстват еднакво неудобство към симптомите на заболяването, но се наблюдава около 30% подобрене една година след това. И двата пола срещат подкрепа и съпричастност от близките си по отношение на заболяването.

Изразена сигнификантна разлика между мъже и жени открихме при подкатегория “телесен дискомфорт” в началото на започване на терапията. Наблюдавахме по-трудно понасяне на симптомите на ПБ при жените, т.е. те страдат повече физически и емоционално. Тенденцията се запазва и една година след това, като жените продължават да бъдат по-емоционални. За тази подкатегория наблюдаваме най-значимото подобрене от 50%. Antonini също съобщава за най-значително подобрене на подкатегории “телесен дискомфорт”, “подвижност” и “ежедневни дейности”.

Направихме обобщителен анализ на общите индекси на двата въпросника, като установихме сигнификантна разлика в показателя в началото на терапията и една година след това. При първия въпросник (PDQ-39) средната оценка е $54,76 \pm 9,16$ на 1D baseline и $34,16 \pm 6,15$ на 1Y follow-up, което представлява 38% подобрене в качеството на живот спрямо изходното ниво. Тези резултати се доближават много до съобщените от Santos-Garcia през 2012 г. (282). При EQ-5D отчетохме средна оценка от $0,34 \pm 0,19$ в началото на лечението и $0,85 \pm 0,12$ една година след това, което представлява 60% подобрене в качеството на живот. Нашите резултати се припокриват напълно с тези на повечето западни автори (174,210,218,259,357). Подобряването на качеството на живот се дължи от една страна на подобрене на двигателните флукуации, намаляване на дискинезиите и удължаване на “on”-периода, а от друга- на постигането на независимост при обслужване и извършване на ежедневни дейности (259).

По подобие на други автори направихме съпоставка между двата въпросника за качество на живот, BDI и MMSE една година след провеждана терапия с ЛКИГ. Открихме сигнификантно подобрене в депресивната симптоматика. Също така установихме, че при пациенти с по-добър когнитивен статус, се наблюдава по-добро качество на живот. Същото твърдение доказахме и при сравнение между MMSE и BDI: при добър когнитивен статус без или с лек дементен синдром, не се наблюдава или се наблюдава лека депресивна симптоматика. Резултатите ни са аналогични на тези, получени от други автори.

При сравняване на българските и немските пациенти на лечение с ЛКИГ се откриват някои разлики в демографските показатели и дози на лечение. Немските пациенти са в по-напреднала възраст и с по-голяма продължителност на заболяването.

При тях има забавяне от 8,76 години във времето на започване на терапията, което би могло да се дължи на това, че няма ограничение във възрастовата граница за започване на терапия в Германия. Друг фактор е по-голямата продължителност на живота на населението в Европа, по-добрите социално-икономически фактори, високото ниво на здравеопазване и отлагане във времето на инфузионната терапия. При немските пациенти се отчита 600 мг по-висока ЛКИГ доза след стартиране на инфузионната терапия, което е в контраст с по-ниската доза при българските пациенти.

За този раздел можем да направим заключение, че въпреки естествената прогресия на заболяването и тежестта на паркинсоновите симптоми, приложението на ЛКИГ при пациенти с късна ПБ показва продължително и сигнификантно подобрене на двигателните флукутации, значително удължаване на “on”- периода, скъсяване на “off”- периода, изразено намаляване на продължителността и тежестта на дискинезиите и подобрене на някои немоторни симптоми като безсъние, депресия и констипация. Отчита се значително подобрене на подвижността, ежедневните дейности и телесния дискомфорт, отчетени с въпросници за качество на живот. Всичко това води до значително подобрене в състоянието на пациентите, по-независимо и достойно съществуване. Жените продължават да бъдат по-емоционални и по-засегнати от заболяването една година след провежданата терапия, като това се базира на субективната им оценка за състоянието към дадения момент. Въпреки това се отчита значимо подобрене по отношение на голяма част от подкатегиите на въпросниците, касаещи качеството на живот. Нашите данни напълно се припокриват с тези на редица изследователи, които преди нас са доказали безспорния позитивен ефект от приложението на ЛКИГ върху двигателните и немоторни оплаквания.

3. Полиневропатни увреждания, нива на Вит. В12, фолиева киселина и хомоцистеин, нервна проводимост, странични ефекти на терапията с ЛКИГ и PEG-системата

Въз основа на клиничната картина на пациентите и установените от нас електроневрографски характеристики, установихме следните полиневропатни увреди: аксонна увреда на двигателни влакна, аксонна увреда на сетивни влакна, аксонна увреда на сетивни и двигателни влакна, сегментна демиелинизация на сетивни и двигателни влакна, смесен тип увреда на сетивни и двигателни влакна. Сравнихме контролна група и ЛКИГ (българска) група непосредствено преди започване на терапия с ЛКИГ и

установихме, че в контролната група при 7 от 14 пациента се наблюдава някакво увреждане, като най-изразено е засягането на сетивни и двигателни влакна и представлява 28,6%. В ЛКИГ групата преобладава аксонната увреда на двигателни влакна (25%). Девет от пациентите нямат никакво увреждане. Проследихме ЛКИГ пациентите във времето (една година след проведената терапия) и установихме, че от изследвани 31 пациента, 10 продължават да бъдат без полиневропатни нарушения, но се добавят няколко нови пациента с увреждания. Най-голям продължава да бъде броят на болните с аксонна увреда на двигателните влакна. Нашите резултати са сходни, с представените от други автори. В най-голяма степен те отчитат засягане на сетивни и двигателни влакна по типа на аксонна дегенерация, по-рядко страда скоростта на провеждане по двигателни и сетивни влакна (179,196,197,198,199,201). Някои автори са на мнение, че превключването към продължителна допаминергична терапия води до нарушение в параметрите на някои изследвани нерви и изява на полиневритни симптоми (322,323). Други смятат, че вероятността за възникване на увреда е същата както и при пероралната терапия. Трети не намират пряка корелация между прием на леводопа и възникване на полиневропатия. Има описани няколко случая в световната литература на възникнала остра полирадикулоневропатия тип Гилен-Баре (или подобни на Гилен-Баре полиневропатии), което налага временно прекратяване на терапията с ЛКИГ (21,24). За щастие в българската популация не са регистрирани подобни случаи. За нашите групи пациенти установихме, че 7 от контролна група и 9 от ЛКИГ група нямат никакви увреждания на изследваните нерви, което подкрепя горната хипотеза, че повишаването на дозата на леводопа не води до промени в скоростите и амплитудите на АП. Това може би се дължи на факта, че в българската кохорта се поддържат едни оптимални средни стойности на лечение и нямаме 24-часова инфузия.

Доколко се намира пряка връзката между появата/изострянето на полиневропатни увреждания и нивата на витамини и хомоцистеин все още е повод за дискусия сред повечето изследователи. В глава “Обзор” беше подробно обяснен цикълът на метилиране и интеракцията с витаминните нива. Повечето изследователи откриват пряка връзка между ниските нива на Вит. В1, В6, В12 и ФК и високите нива на тотален хомоцистеин и ролята му за възникване на полиневропатни увреди (196,197,199,201,202,203,322,323). Тук разбира се трябва да се вземат под внимание Body mass index, забавения чревен мотилитет при ПБ, нарушенията в чревната резорбция с наличие на гастроинтестинални заболявания (гастрит, улцерация, ГЕРБ, инфекция с *H. pylori*), наличие на придружаващи заболявания като анемичен синдром и бъбречна недостатъчност (201) и др. През последните години

все повече изследователи търсят корелация между нивата на витамини от група В, метилмалонова киселина и хомоцистеин с възникването или обострянето на налична полиневропатия. Едни автори откриват пряка връзка и са на мнение, че ниските нива са отговорни за полиневритни прояви (201,202,323), а други не намират пряка корелация. Изследванията продължават в световен мащаб и все още няма категорични данни. Няма и крайно становище дали това е единствената причина или трябва да се вземат под внимание и други фактори като възраст на пациента, продължителност на заболяването, придружаващи заболявания и др. По подобие на тези автори, ние също изследвахме витаминни нива при част от нашите пациенти. Определихме средна стойност от 291,37 pg/ml в началото на терапията и 246,43 pg/ml 6 месеца след това за Вит. В12. Наблюдаваме леко понижаване, което представлява 15,5% и не е сигнификантна разлика в показателя. По отношение на нивото на ФК установихме средна стойност от 11 ng/ml, а 6 месеца след започване на терапията - 8,41 ng/ml. Наблюдава се леко понижаване в средната стойностите на ФК от 23,6%, което представлява сигнификантна разлика в изследвания показател. Не открихме сигнификантна разлика при изследване на хомоцистеин, но почти при всички пациенти се установиха повишени нива в кръвта 6 месеца след започване на терапията. При немските пациенти стойностите на хомоцистеин са по-високи, като при единични пациенти достигат до 310 $\mu\text{mol/l}$.

При всички пациенти с полиневропатни увреди на лечение с ЛКИГ, както и при тези от контролната група, препоръчахме субституираща терапия с Вит. В12 и ФК, съобразно индивидуалните нужди на пациента. Този подход е залегнал като стратегия в проучванията на редица автори и показва добър ефект по отношение подобрение на полиневритните оплаквания (199,201,322,323). Също така направихме съпоставка между количеството на приеманата леводопа и витаминните нива и отчетохме, че повишаването на дозата на ЛКИГ не оказва съществено влияние върху средните стойности на Вит. В12, ФК и хомоцистеин. Тези резултати съвпадат с част от публикуваните и са в противовес с други, които намират понижаване на средните стойности на витамини и покачване на тоталния хомоцистеин с повишаване на дозата на леводопа. Потърсихме корелация между ниво на хомоцистеин и Вит. В12 и хомоцистеин и ФК в българска група пациенти с ЛКИГ и открихме, че понижаването на нивата на витамините не оказва съществено влияние върху нивото на хомоцистеин при изследваните пациенти. В немската група отново не се наблюдава повишаване на нивото на хомоцистеин с намаляване на нивата на Вит. В12 и ФК. Направихме съпоставка между двете групи пациенти и открихме, че по отношение на показател “средно ниво на Вит. В12”, се позитивира разлика от 15,46 pg/ml по-висока

стойност в немската група пациенти, но това на практика не представлява сигнификантна разлика в изследвания показател. При корелация на “средно ниво на ФК”, открихме разлика от 1,22 ng/ml в полза на българската група пациенти. При съпоставка в “средно ниво на хомоцистеин” се открива разлика от 46 $\mu\text{mol/l}$ по-висока стойност в немската група, но тя също не е със статистическа значимост.

Друга основна задача на нашето проучване беше да определим вида нарушение на нервната проводимост на сетивни и двигателни влакна от горни и долни крайници. Изследвахме нервната проводимост по сетивни и двигателни влакна на *n. peroneus*, *n. tibialis*, *n. suralis* и *n. medianus* в трите групи пациенти по подобие на други автори и получихме, че по отношение на скорост на провеждане по двигателните влакна на *n. peroneus* се намира сигнификантна разлика. Средната скорост на провеждане е нормална за контролна група и ЛКИГ (българска) и намалена при немските пациенти (<42 m/s). Средната стойност на амплитудата на АП на двигателните влакна на *n. peroneus* в контролната група е в границите на нормата ($>3,5$ mV), а при ЛКИГ българска и немска групи е понижена. За *n. tibialis* показателите са сходни: скоростта на провеждане по двигателните влакна в контролната група е в норма, а при ЛКИГ българска и немски групи - под нормата (<42 m/s). При съпоставка на амплитудата на АП на двигателни влакна, открихме сигнификантна разлика - в контролната група средната стойност на амплитудата е в норма (>5 mV), в българската група е малко под нормата, а при немските пациенти е двукратно намалена ($2,22 \pm 1,93$). За *n. suralis* и *n. medianus* не открихме статистически значима разлика между отделните групи. От представените данни е видно, че се наблюдава нарушение на скоростта на провеждане и амплитудата на АП на някои изследвани нерви в горни и долни крайници, като най-значимо е това при немските пациенти, по-слабо при българските на лечение с ЛКИГ и минимално в контролната група. Тези данни силно корелират със съобщените и от други автори, които предимно откриват значително спадане на амплитудите на АП (201,323).

При съпоставка с нива на витамини и хомоцистеин установихме, че с повишаване на стойността на хомоцистеина се забавя скоростта на провеждане по двигателните влакна на *n. peroneus* в българската група пациенти. В немската група не открихме сигнификантни разлики. Не намерихме корелация между показател “настояща леводопа/ЛКИГ доза” и изследваните нерви, т.е. с повишаване на леводопа дозата не се получава нарушение в скоростта на провеждане и амплитудата на АП.

От горните данни можем да направим заключение, че полиневропатните уреди не трябва да се приписват единствено на терапията с леводопа и намалените витаминни нива,

а трябва да се отчете, че съществуват комплексни механизми. Тук роля играят възрастта на пациента, давността на заболяването, придружаващите заболявания, количеството на леводопа и др. Много от пациентите имат полирадикулерни оплаквания, които могат да наподобят полиневритен синдром, а други имат нарушения в походката и дълбоката сетивност. Полиневропатиите са разнородна група заболявания и пациентите трябва да бъдат щателно преглеждани и да се проведат редица изследвания. Голяма част от пациентите с ПБ имат полиневритни оплаквания, но повечето от тях не се изследват в тази насока, а симптомите се приписват на други заболявания. Търсенето на корелация между появата и развитието на полиневропатия, давността на ПБ и нейното лечение е обект на изследване едва през последните години. Неоспорим факт е, че полиневропатните симптоми се развиват при едни пациенти, а при други не, при едни се засилват с прилагане на продължителната терапия, а при други остават непроменени. Това се потвърждава и от провежданите напоследък в тази насока изследвания от редица чужди автори (179,196-201). Въпросът е дискутабилен и остава отворен за дебати и по-обстойно анализиране на получената информация.

Друга съществена тема, която повечето световни изследователи дискутират е тази за страничните ефекти от приложението на леводопа и PEG- системата. Най-често срещаните странични ефекти при лечение с леводопа/ЛКИГ са полиневропатия, загуба на тегло, зрителни халюцинации, необезпокоителни и обезпокоителни дискинезии, ортостатична хипотония, сънливост и внезапни заспивания, отоци в долни крайници. Отчетохме, че в контролната група странични явления се наблюдават при 42 пациента, а в ЛКИГ групата при 39. В контролната група най-изявеният страничен ефект са дискинезиите (обезпокоителни и необезпокоителни), които представляват 35,7%. Втори по честота са зрителните халюцинации (26,2%). В ЛКИГ групата най-изявени са полиневритните оплаквания (53,9%), следвани от загуба на тегло (20,5%) и зрителни халюцинации (20,5%). Значително е намалял делът на пациентите с изразени дискинезии (5,1%). Нашите данни се припокриват в голяма степен с тези, получени от други автори, при които страничните ефекти са подобни. Те също отчитат намаляване на процента на дискинезиите (104,174).

Що се касае до страничните ефекти на PEG- системата, в световната литература са съобщени следните по-чести несериозни реакции: разкачане на вътрешен от външен катетър, завързване на възел на вътрешен катетър, руптура на външен катетър, слепване на вътрешен стопер за коремната стена, гранулация и хипергранулация, повишена секреция около PEG-а, усукване на вътрешен катетър. За българската популация

установихме, че с най-голяма честота е разкачането на вътрешен от външен катетър (45%). Втори по честота са възникване на грануляция (41,7%) и повишена секреция около РЕГ (41,7%). На трето място наблюдаваме усукване на вътрешен катетър при 18 пациента (30%). Нашите резултати се припокриват напълно с тези, съобщени от други автори. В най-голям процент се наблюдава дислокацията на катетърната система (8,84,135,229,233,301). При нашите болни не сме наблюдавали сериозни странични ефекти, свързани с трайни нарушения на здравословното състояние или водещи до смърт. Перитонит и аспирационна пневмония са съобщени като единични случаи от някои автори. По отношение на отказ от терапията по желание на пациента или по медицински индикации (липса на добра ефективност), отчетохме следното: трима пациента прекратиха терапията поради наличие на двуфазни дискинезии. Според световните изследователи, лечението с ЛКИГ се оказва най-ефективно за този вид дискинезии и дори в някои случаи се препоръчва 24-часова инфузия.

Отбелязаните странични ефекти са същите, като описаните в световната литература. При българските пациенти те са застъпени в по-лека степен и липсват пряко застрашаващи здравето и живота. Болните ни са периодично проследявани и добре контролирани от мултидисциплинарен екип от невролози, гастроентеролози, психиатри, рехабилитатори и ЛКИГ-специалисти.

VI. ИЗВОДИ

1. Най-значимият ефект от приложението на леводопа-карбидопа интестинален гел (ЛКИГ) е намаляването до пълната липса на двигателни флукуации, които са най-инвалидизиращи за пациентите в късна фаза на ПБ.
2. Терапията с ЛКИГ води до 42,4% увеличаване на продължителността на “on”-периода и 49,5% подобрене по отношение на страничните ефекти от терапията (UPDRS IV). Отчита се 55,2% значително намаление на продължителността на “off”- периода и 51% намаление на общия процент дискинезии.
3. От всички немоторни симптоми при пациентите с късна ПБ на лечение с ЛКИГ, най-значимите са инсомния, депресия, констипация и болкови синдроми.
4. На първата година от лечението с ЛКИГ се отчита 28% подобрене в депресивната симптоматика. Постигна се подобрене в продължителността и качеството на съня (66%).
5. По отношение на въпросници за качество на живот се наблюдава подобрене в подкатегории “телесен дискомфорт”, “двигателна дейност”, “всекидневни задължения” и “удовлетвореност”.
6. Качеството на живот се влошава с напредване на заболяването и е пряко свързано с психоемоционалното състояние - колкото по-лошо е качеството на живот, толкова по-изразена е депресивната симптоматика. Жените на терапия с ЛКИГ имат по-лошо качество на живот от мъжете в началото на лечението - изпитват два пъти повече телесен дискомфорт и имат затруднения в придвижването.
7. Тежестта на двигателните флукуации и дискинезии е пряко свързана с нарушението на всекидневните задължения, двигателната дейност, емоционалното благополучие, неудобството и телесния дискомфорт.
8. От изследвани 24 пациента на лечение с ЛКИГ, при 15 установихме полиневропатни увреди, като с най-голяма честота е аксонната увреда на двигателни влакна (25%).
9. С напредване на заболяването се наблюдава нарушение в скоростите на провеждане и амплитудите на АП за n. peroneus и n. tibialis, като това е най-изразено за групата немски пациенти и по-слабо изразено за българските.
10. Повишаването на дозата на леводопа (ЛКИГ) не води до съществени промени в скоростите и амплитудите на АП. Наблюдава се слабо увеличение на процента на полиневропатните увреди една година след провежданата терапия с ЛКИГ.

11. Повишаването на дозата на ЛКИГ не оказва съществено влияние върху средните стойности на Вит. В12, ФК и хомоцистеин. Понижаването на нивата на витамините не води до съществено повишаване на нивото на хомоцистеина. С повишаване на дозата на тоталния хомоцистеин се забавя скоростта на провеждане по двигателните влакна.
12. Докато при пациентите на перорална терапия най-честите странични ефекти са дискинезии и зрителни халюцинации, то при тези на лечение с ЛКИГ се наблюдават полиневропатни оплаквания, загуба на тегло и зрителни халюцинации.
13. Не се наблюдават сериозни странични ефекти на РЕГ- системата свързани с трайни нарушения на здравословното състояние или водещи до смърт.

VII. ПРИНОСИ

Научно-теоретични

1. За първи път у нас се извършва клинично проучване касаещо лечение на пациенти с късна ПБ с иновативен за страната метод.
2. Изгради се цялостен модел на метода на терапия с ЛКИГ, подбора на подходящи пациенти, етапите на лечение и очакваните резултати.
3. За първи път в страната, чрез съвременни статистически методи, с голяма точност са изследвани демографски характеристики, клинична картина, коморбидност, качество на живот и странични ефекти на лечението с ЛКИГ.
4. За първи път у нас се провежда всеобхватно клинично проучване на моторните и немоторни симптоми при пациенти с късна ПБ като се търси взаимовръзка на тежестта на тяхната изразеност с качеството на живот.
5. За първи път в България се изследват страничните ефекти на PEG- системата и тяхната връзка с терапията и здравословното състояние на пациентите.

Научно-приложни

1. За първи път в България, посредством прилагане на инструментални методи на изследване при болни на лечение с леводопа/ЛКИГ, се изследва нервната проводимост и амплитуда на АП на двигателни и сетивни влакна на нервите на горни и долни крайници и се търси съпоставка с полиневритен синдром.
2. За първи път в страната се изследват нива на витамини и хомоцистеин при пациенти с късна ПБ на лечение с ЛКИГ и се търси пряка корелация със странични ефекти от лечението с леводопа.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Георгиев, Д., Миланов, И. КОМТ-инхибитори при лечение на Паркинсоновата болест. Мозъчни заболявания, 2002, 10, 46-49.
2. Георгиев, Д., Миланов, И., Чипилски, Л. Актуални проблеми на някои екстрапирамидни заболявания. София : “АС”ООД , 1996, 143 стр.
3. Миланов, И. Съвременни схващания за патогенезата на Паркинсоновата болест. Двигателни нарушения, 2014, 11, 2, 13-22.
4. Миланов, И. Учебник по Неврология, Медицина и физкултура, 2012, 1056 стр.
5. Национален консенсус за диагностика и лечение на Паркинсонова болест. Двигателни нарушения, 2015, 33 стр.
6. Петрова,Т., Миланов И., Семерджиева, Н. Дуоденална леводопа инфузия за лечение на напреднала Паркинсонова болест. J. Clin. Med., 2011, 4, 1, 60-65.
7. Семерджиева, Н., Миланов, И. Лечение на напреднала Паркинсонова болест с Duodopa. J. Clin. Med., 2010, 3, 1, 43-48.
8. Чорбаджиева, Е., Миланов, И., Георгиев, Д. Интрадуоденално приложение на леводопа/карбидопа гел при пациенти с Паркинсонова болест в България. Медик Арт, Неврология и психиатрия, 2015, 5, 18-20.
9. Чорбаджиева, Е., Миланов, И., Георгиев, Д. Клиничен случай на пациент с късна Паркинсонова болест и лечение с Дуодопа. Двигателни нарушения (България), 2013, 10, 2, 33-38.
10. Abbott, R. D., Petrovitch H., White L. R. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. Neurology, 2001, 57, 456–462.
11. Abbruzzese, G., Barone, P., Bonuccelli, U., Lopiano, L., Antonini, A. Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease. Functional Neurol., 2012, 7, 3, 147-154.
12. Abdel-Salam, O. M. Drugs used to treat Parkinson's disease, present status and future directions. CNS Neurol. Disord. Drug Targets, 2008, 7, 4, 321-342.
13. Adler, C. H. Relevance of motor complications in Parkinson's disease. Neurology, 2002, 58, 4, Suppl. 1, 51-56.
14. Ahlskog, J. E., Muenter, M. D., Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. Mov. Disord., 2001, 16, 448–458.
15. Andén, N. E., Rubenson, A., Fuxe, K., Hökfelt, T. Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1967, 19, 627–

629.

16. Anderson, V. C, Burchiel, K. J, Hogarth, P., Favre, J., Hammerstad, J. P. Pallidal vs Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 4, 554-560.
17. Annic, A., Devos, D., Seguy, D., Dujardin, K., Destée, A., Defebvre, L. Assessment of efficacy and safety in duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Rev. Neurol.*, 2009, 165, 8-9, 718-727.
18. Antonini, A., Tolosa, E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev. Neurother.*, 2009, 9, 859–867.
19. Antonini, A., Bondiolotti, G., Natuzzi, F., Bareggi, S. R. Levodopa and 3-OMD levels in Parkinson patients treated with Duodopa. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2010, 20, 10, 683-687.
20. Antonini, A., Isaias, I. U, Rodolfi, G. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J. Neurol.*, 2011, 258, 4, 579-585.
21. Antonini, A., Mancini, F., Canesi, M., Zangaglia, R., Isaias, I. U, Manfredi, L. et al. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener. Dis.*, 2008, 5, 244–246.
22. Antonini, A., Odin, P., Opiano. L. Effect and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: a retrospective multicenter outcome assessment in patient routine care. *J. Neural. Transm.*, 2013, 120, 11, 1553-1558.
23. Antonini, A., Yegin, A., Preda, C. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2015, 21, 3, 231-235.
24. Antonini, A. Continuous dopaminergic stimulation--from theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2007, 13 Suppl., 24-28.
25. Antonini, A., Fung, V. S. C., Boyd, J. T., Slevin, J. T., Hall, C., Chatamra, K., Eaton, S., Benesh, J. A. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.*, 2016, 31, 530–537.
26. Antonini, A., Isaias, I. U., Canesi, M., Zibetti, M., Mancini, F., Manfredi, L., Dal Fante, M., Lopiano, L., Pezzoli, G. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 1145–1149.

27. Antonini, A., Odin, P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2009, 15, Suppl. 4, S97–S100.
28. Antonini, A., Fung, V. S. C., Boyd, J. T., et al. Changes in “on” time with levodopa-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease patients with troublesome dyskinesia. *Ann. Neurol.*, 2013, 74, S45–S55.
29. Appleby, B. S., Duggan, P. S., Regenberg, A., Rabins, P. V. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 1722–1728.
30. Arnulf, I., Konofal, E., Merino-Andreu, M. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*, 2002, 58, 7, 1019-1024.
31. Bachmann, C. G., Zapf, A., Brunner, E., Trenkwalder, C. Dopaminergic treatment is associated with decreased body weight in patients with Parkinson's disease and dyskinesias. *European Journal of Neurology*, 2009, 16, 895–901.
32. Barone, P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 2011, 18, 11–15.
33. Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 1641–1649.
34. Bartus, R. T, Baumann, T. L, Siffert, J. Safety/feasibility of targeting the substantia nigra with AAV2-neurturin in Parkinson patients. *Neurology*, 2013, 80, 18, 1698-1701.
35. Bartus, R. T, Weinberg, M. S, Samulski, R. J. Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy. *Mol. Ther.*, 2014, 22, 3, 487-497.
36. Benabid, A. L, Chabardes, S., Mitrofanis, J., Pollak, P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2009, 8, 67–81.
37. Benabid, A. L, Pollak, P., Gervason, C. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 1991, 337, 8738, 403-406.
38. Benabid, A. L, Pollak, P., Gross, C. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 1994, 62, 1-4, 76-84.
39. Bharmal, A., Lu, C., Quickfall, J., Crockford, D., Suchowersky, O. Outcomes of patients with Parkinson disease and pathological gambling. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2010, 37, 4, 473-477.

40. Björklund, A., Stenevi, U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res.*, 1979, 177, 3, 555-560.
41. Bonuccelli, U., Del Dotto, P. New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease. *Neurology*, 2006, 10, 67, 30-38.
42. Bowron, A. Practical considerations in the use of apomorphine injectable. *Neurology*, 2004, 62, 32-36.
43. Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*, 2003, 24, 2, 197-211.
44. Braham, J., Sarova-Pinhas, I., Goldhammer, Y. Apomorphine in Parkinsonian tremor. *British Medical Journal*, 1970, 3, 5725, 768.
45. Bredberg, E., Nilsson, D., Johansson, K. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 45, 2, 117-122.
46. Breit, S., Schulz, J. B., Benabid, A. L. Deep brain stimulation. *Cell Tissue Res.*, 2004, 318, 1, 275-288.
47. Brodsky, M. A., Godbold, J., Roth, T., Olanow, C. W. Sleepiness in Parkinson's disease: A controlled study. *Mov. Disord.*, 2003, 18, 668–672.
48. Brooks, D. J. Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2000, 68, 685-689.
49. Burkman, A. M., Notari, R. E., Van Tyle, W. K. Structural effects in drug distribution: comparative pharmacokinetics of apomorphine analogues. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1974, 26, 493–507.
50. Busk, K., Nyholm, D. Long-term 24-h levodopa/carbidopa gel infusion in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012, 18, 8, 1000–1001.
51. Butler, C. C., Vidal-Alaball, J., Cannings-John, R. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam. Pract.*, 2006, 23, 3, 279-285.
52. Calabresi, P., Di Filippo, M., Ghiglieri, V., Picconi, B. Molecular mechanisms underlying levodopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 570–579.
53. Calandrella, D., Antonini, A. Pulsatile or continuous dopaminomimetic strategies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012, 18, Suppl. 1, 120-122.
54. Callesen, M. B., Weintraub, D., Damholdt, M. F, Møller, A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2014, 20, 1, 22-26.

55. Canesi, M., Zecchinelli, A. L., Pezzoli, G., Antonini, A. Clinical experience of tolcapone in advanced Parkinson's disease. *Neurol. Sci.*, 2008, 29, Suppl. 5, 380-382.
56. Cesaro, P., Defebvre, L. Drug treatment of early-stage (de novo and "honeymoon") Parkinson disease. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2014, 170, 4, 237-246.
57. Chan, D. K., Cordato, D. J., O'Rourke, F. Management for motor and non-motor complications in late Parkinson's disease. *Geriatrics*, 2008, 63, 5, 22-27.
58. Chase, T. N., Engber, T. M., Mouradian, M. M. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, 1996, 69, 497-501.
59. Chase, T. N. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs*, 1998, 55, Suppl. 1, 1-9.
60. Chaudhuri, K. R., Clough, C. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: Effective yet underused. *British Medical Journal*, 1998, 316, 7132, 641.
61. Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011, 17, 10, 717-723.
62. Cheshire, W. P., Pfeiffer, R. F. Is α -synuclein rising to the surface as a diagnostic biomarker for Parkinson disease? *Neurology*, 2013, 81, 18, 1568-1579.
63. Chovancova, Z., Kanovsky, P., Dufek, J., Nevrlý, M. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson's disease: a correlational study. *Biomed Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2009, 153, 1, 59-62.
64. Chtarto, A., Bockstael, O., Tshibangu, T., Dewitte, O., Levivier, M., Tenenbaum, L. A next step in adeno-associated virus-mediated gene therapy for neurological diseases: regulation and targeting. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 76, 217-232.
65. Clarke, C. E., Worth, P., Grosset, D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2009, 15, 10, 728-741.
66. Collins, L., Cummins, G., Barker, R. A. Parkinson's disease: diagnosis and current management. *Prescriber*, 2015, 26, 16-23.
67. Contin, M., Martinelli, P. Pharmacokinetics of Levodopa. *Journal of Neurology*, 2010, 257, 253-261.
68. Corti, O., Lesage, S., Brice, A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol. Rev.*, 2011, 91, 4, 1161-1218.
69. Coskun, P., Wyrembak, J., Schriener, S., et al. A Mitochondrial Etiology of Alzheimer and Parkinson Disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, 1820, 5, 553-564.

70. Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S., Gellene, R. Modification of Parkinsonism- chronic treatment with L-dopa. *N. Engl. J. Med.*, 280, 7, 337-45.
71. Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S., Tolosa, E. S., Treatment of Parkinson's disease with apomorphines. Possible role of growth hormone. *N. Engl. J. Med.*, 294, 11, 567-572.
72. Cotzias, G. C., Van Woert, M. H., Schiffer, L. M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N. Engl. J. Med.*, 276, 7, 374-379.
73. Critchley, P., Grandas, C., Perez, F., Psychosis and the lisuride pump. *Lancet*, 1986, 2, 8502, 349.
74. Da Silva-Júnior, F. P., Braga-Neto, P., Monte, F. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2005, 11, 7, 449-452.
75. Dagher, A., Robbins, T. W. Personality, addiction, dopamine: insights from Parkinson's disease. *Neuron*, 2009, 61, 4, 502-510.
76. De Gaspari, D., Siri, C., Landi, A., Cilia, R., Bonetti, A., Natuzzi, F. et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006, 77, 450-453.
77. De Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M. B. et al. Prevalence of Parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997, 62, 10-15.
78. Deleu, D., Hanssens, Y., Northway, M. G., Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 2004, 21, 687-709.
79. Del-Hoyo-Francisco, J., Bustamante-Balen, M., Martinez-Torres, I., et al. Knotting of Duodopa(R) duodenal infusion system. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2015, 107, 5, 323-324.
80. Dellon, A. L., Dellon, E. S., Tassler, P. L., Ellefson, R. D., Hendrickson, M. Experimental model of pyridoxine (B6) deficiency-induced neuropathy. *Ann. Plast. Surg.*, 2001, 47, 2, 153-160.
81. Derost, P. P., Ouchchane, L., Morand, D. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology*, 2007, 68, 17, 1345-1355.
82. Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 9, 896-908.
83. Deuschl, G., Herzog, J., Kleiner-Fisman, G., Kubu, C., Lozano, A. M., Lyons, K. E. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Movement Disorders*, 2006, 21, 14, 219-237.

84. Devos, D., the French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 993–1000.
85. Di Rosa, A. E., Epifanio, A., Antonini, A., Stocchi, F., Martino, G., Di, B. L., et al. Continuous apomorphine infusion and neuropsychiatric disorders: a controlled study in patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol. Sci.*, 2003, 24, 3, 174–185.
86. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010, 376-384.
87. Diederich, N. J., Vaillant, M., Mancuso, G. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Med.*, 2005, 6, 4, 313-318.
88. Driver-Dunckley, E., Samanta, J., Stacy, M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 2003, 61, 3, 422-433.
89. Duan, W., Ladenheim, B., Cutler, R. G., Kruman, I. I., Cadet, J. L., Mattson, M. P. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 2002, 80, 101–110.
90. Düby, S. E., Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S., Lawrence, W. H. Injected Apomorphine and Orally Administered Levodopa in Parkinsonism. *Arch. Neurol.*, 1972, 27, 6, 474-480.
91. Duker, A. P., Espay, A. J. Surgical treatment of Parkinson's disease: Past, present, and future. *Neurologic clinics*, 2013, 31, 3, 799-808.
92. Duty, S. Targeting glutamate receptors to tackle the pathogenesis, clinical symptoms and levodopa-induced dyskinesia associated with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 2012, 26, 12, 1017-1032.
93. Eggert, K., Schrader, C., Hahn, M. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin. Neuropharmacol.*, 2008, 31, 3, 151-166.
94. Ernst, A. M. Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats. *Psychopharmacologia*, 1967, 10, 4, 316-323.
95. Evangelou, E., Maraganore, D. M., Wirdefeldt, K., Ioannidis, J. P. A. Non-replication of association for six polymorphisms from meta-analysis of genome-wide association studies of Parkinson's disease: Large-scale collaborative study. *Am. J. Med. Genet.*, 2010, 153B, 220–228.
96. Evans, A. H., Lawrence, A. D., Cresswell, S. A. Compulsive use of dopaminergic drug

- therapy in Parkinson's disease: reward and anti-reward. *Mov. Disord.*, 2010, 15, 867–876.
97. Evans, A. H., Lawrence, A. D., Potts, J., et al. Factors influencing susceptibility to compulsive dopaminergic drug use in Parkinson disease. *Neurology*, 2005, 65, 1570–1574.
98. Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 24, 2498-2508.
99. Fahn, S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann. Neurol.*, 2000, 47, 4, Suppl.1, 2-9.
100. Fahn, S. and the Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of PD. *J. Neurol.*, 2005, 252, Suppl. 4, 37-42.
101. Fasano, A., Herzog, J., Seifert, E., Stolze, H., Falk, D., Reese, R., Volkmann, J., Deuschl, G. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 844–851.
102. Fernandez, H. H., Vanagunas, A., Odin, P., et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: Interim results. *Parkinsonism and related disorders*. 2013, 19, 3, 339-345.
103. Fernandez, H. H., Standaert, D. G., Hauser, L. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov. Disord.*, 2015, 30, 500–509.
104. Foltynie, T., Magee, C., James, C. Impact of Duodopa on Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease: A UK Case Series, *Parkinson's Disease*, 2013, 11, 362908, 5 pages.
105. Ford, B., Aouise, P., Greene, P. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1996, 11, 421-426.
106. Ford, B. Pain in Parkinson's disease. *Clinical Neuroscience*, 1998, 5, 63–72.
107. Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*, 2007, 318, 5854, 1309-1312.
108. Frankel, J. P., Lees, A. J., Kempster, P. A., Stern, G. M. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1990, 53, 2, 96-101.
109. Freed, C. R., Greene, P. E., Breeze, R. E. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 10, 710-729.

110. Frosini, D., Pesaresi, I., Cosottini, M., Belmonte, G., Rossi, C., Dell'Osso, L., Murri, L., Bonuccelli, U., Ceravolo, R., Parkinson's Disease and pathological gambling: Results from a functional MRI study. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 2449–2453.
111. Frucht, S., Rogers, J.D., Greene, P. E. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*, 1999, 52, 9, 1908-1920.
112. Fuente-Fernández, C., Sossi, V., Huang, Z., Furtado, S. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain*, 2004, 127, 12, 2747-2754.
113. Fulda, S. Idiopathic REM sleep behavior disorder as a long-term predictor of neurodegenerative disorders. *The EPMA Journal*, 2011, 2, 4, 451-458.
114. Fung, V. S. C., Herawati, L., Wan, Y. Quality of life in early Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa/entacapone. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 25–31.
115. Gancher, S. T., Woodward, W. R., Boucher, B., Nutt, J. G. Peripheral pharmacokinetics of apomorphine in humans. *Ann. Neurol.*, 1989, 26, 2, 232-238.
116. Gancher, S. T., Nutt, J. G., Woodward, W. R. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: Clinical utility and lack of tolerance. *Mov. Disord.*, 1995, 10, 37–43.
117. Gervais-Bernard, H., Xie-Brustolin, J., Mertens, P. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J. Neurol.*, 2009, 256, 2, 225-233.
118. Giovanonni, G., O'Sullivan, J., Turner, K., et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000, 68, 423–428.
119. Goetz, C. G., Tanner, C. M., Levy, M., et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1986, 1, 45–49.
120. Gondim, F., De Oliveira, G. R., Peixoto, A. A. A case series of peripheral neuropathy in patients with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 2010, 68, 973–975.
121. Grandas, F., Hernández, B. Long-term effectiveness and quality of life improvement in entacapone-treated Parkinson's disease patients: the effects of an early therapeutic intervention. *European Journal of Neurology*, 2007, 14, 282–289.
122. Groiss, S. J., Wojtecki, L., Südmeyer, M., Schnitzler, A. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009, 2, 6, 20-28.
123. Grosset, K. A., Reid, J. L., Grosset, D. G. Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2005, 20, 1397–1404.
124. Jiménez-Urbieta, H., Gago, B., De la Riva, P. Dyskinesias and impulse control disorders

- in Parkinson's disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2015, 56, 294-314.
125. Hauser, R. A., McDermott, M. P., Messing, S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson Disease. *Arch. Neurol.*, 2006, 63, 1756–1760.
126. Hauser, R. A., Schapira, A. H. V., Barone, P, et al. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 2014, 21, 5, 736-743.
127. Hauser, R. A., Lew, M. F., Hurtig, H. I., Ondo, W. G., Wojcieszek, J., Fitzer-Attas, C. J. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009, 22, 4, 824-834.
128. Heikkila, R. E., Hess, A., Duvoisin, R. C. Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine in mice. *Science*, 1984, 224, 4656, 1451-1463.
129. Heikkinen, H., Nutt, J. G., LeWitt, P. A., Koller, W. C., Gordin, A. The effects of different repeated doses of entacapone on the pharmacokinetics of L-Dopa and on the clinical response to L-Dopa in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 2001, 24, 3, 150-157.
130. Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., et al. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 837–844.
131. Herzog, J., Volkmann, J., Krack, P., Kopper, F., Potter, M., Lorenz, D. et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2003, 18, 1332–1337.
132. Herzog, J., Weiss, P. H., Assmus, A. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain*, 2008, 131, 132-145.
133. Hilker, R., Portman, A. T., Voges, J., Staal, M. J., Burghaus, L., van Laar, T. et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76, 1217–1221.
134. Hirsch, E. C., Jenner, P., Przedborski, S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2013, 28, 24–30.
135. Hobson, P., Gallacher, J., Meara, J. Cross-sectional survey of Parkinson's disease and Parkinsonism in a rural area of the United Kingdom. *Mov. Disord.*, 2005, 20, 995-998.

136. Hobson, P., Meara, J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov. Disord.*, 2004, 19, 1043–1049.
137. Holloway, R. G., Shoulson, I., Fahn, S., et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch. Neurol.*, 2004, 61, 1044–1053.
138. Honig, H., Antonini, A., Martinez-Martin, P., Forgacs, I., Faye, G. C., Fox, T., Fox, K., Mancini, F., Canesi, M., Odin, P. and Chaudhuri, K. R., Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: A pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 1468–1474.
139. Hornykiewicz, O. Brain neurotransmitter changes in PD. *Movement Disorders*, 1981, 41-58.
140. Hughes, A. J., Lees, A. J., Stern, G. M. The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1991, 54, 4, 358-360.
141. Ilhan, M., Long, J. P. Inhibition of the sympathetic nervous system by dopamine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1975, 216, 1, 4-10.
142. Isacson, D., Bingefors, K., Kristiansen, I. S., Nyholm, D. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2008, 118, 379–386.
143. Jaakkola, E., Kaasinen, V., Siri, C. Impulse control disorders are associated with multiple psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *J. Parkinsons. Dis.*, 2014, 4, 3, 507-515.
144. Jankovic, J., Stacy, M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 2007, 21, 8, 677-692.
145. Jankovic, J. Parkinson's disease therapy: tailoring choices for early and late disease, young and old patients. *Clin. Neuropharmacol.*, 2000, 23, 5, 252-261.
146. Jenner, P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology*, 2004, 62, 1, Suppl. 1, 47-55.
147. Jenner, P. Treatment of the later stages of Parkinson's disease – pharmacological approaches now and in the future. *Translational Neurodegeneration*, 2015, 4, 3-8.
148. Jog, M., Panisset, M., Suchowersky, O., Réhel, B., Schechter, R. Naturalistic evaluation of entacapone in patients with signs and symptoms of L-dopa wearing-off. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2008, 24, 11, 3207-3215.

149. Joutsa, J., Martikainen, K., Vahlberg, T., Kaasinen, V. Effects of dopamine agonist dose and gender on the prognosis of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012, 18, 10, 1079-1083.
150. Kakkar, A. K., Dahiya, N. Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, 750, 74-81.
151. Karlsborg, M., Korbo, L., Regeur, L., Glad, A. Duodopa pump treatment in patients with advanced Parkinson's disease. *Dan. Med. Bull.*, 2010, 57, 6, A4155.
152. Katzenschlager, R., Sampaio, C., Costa, J., Lees, A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003, Issue 2.
153. Kehagia, A. A., Barker, R. A., Robbins, T. W. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 1200-1213.
154. Kett, L. R., Boassa, D., Ho, C. C., et al. LRRK2 Parkinson disease mutations enhance its microtubule association. *Human Molecular Genetics*, 2012, 21, 4, 890-899.
155. Kim, H. J., Jeon, B. S., Lee, J. Y. The benefit of subthalamic deep brain stimulation for pain in Parkinson disease: a 2-year follow-up study. *Neurosurgery*, 2012, 70, 1, 18-23.
156. Kleiner-Fisman, G., Herzog, J., Fisman, D. N., Tamma, F., Lyons, K. E., Pahwa, R., Lang, A. E., Deuschl, G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov. Disord.*, 2006, 21, 290-304.
157. Klos, K. J., Bower, J. H., Josephs, K. A., et al. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Park. Relat. Disord.*, 2005, 11, 381.
158. Klostermann, F., Jugel, C., Müller, T., Marzinzik, F. Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion. *J. Neural. Transm.*, 2012, 119, 3, 369-72.
159. Kondo, T., Kuno, S., Mizuno, Y., Nomoto, M., Early addition of selegiline to L-Dopa treatment is beneficial for patients with Parkinson disease. *Clinical neuropharmacology*, 2010, 33, 1, 1-4.
160. Kostic, V., Przedborski, S., Flaster, E., Sternic, N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology*, 1991, 41, 2, 202-205.
161. Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C. et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1925-1934.

162. Kritzinger, C., Vollstedt, E., Hükelheim, K. et al., Qualitative Characteristics of Depression in Parkinson's Patients and Controls, *Behavioural Neurology*, 2015, Article ID 961372, 5.
163. Ku, S., Glass, G. A. Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 1177–1182.
164. Kurlan, R., Rubin, A.J., Miller, C., Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann. Neurol.*, 1986, 20, 2, 262-265.
165. Kurth, M. C., Tetrud, J. W., Tanner, C. M. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of duodenal infusion of levodopa/carbidopa in Parkinson's disease patients with 'on-off' fluctuations. *Neurology*, 1993, 43, 9, 1698-1703.
166. Lee, J. Y., Oh, S., Kim, J. M. Intravenous amantadine on freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *J. Neurol.*, 2013, 260, 12, 3030-3038.
167. Lee, S. E., Rabinovici, G. D., Mayo, M. C., et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Annals of neurology*, 2011, 70, 2, 327-340.
168. Lennernäs, H., Nilsson, D., Aquilonius, S. M., Ahrenstedt, O., Knutson, L., Paalzow, L. K. The effect of L-leucine on the absorption of levodopa, studied by regional jejunal perfusion in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1993, 35, 3, 243-250.
169. Lew, M. F., Hauser, R. A., Hurtig, H. I., Ondo, W. G., Wojcieszek, J., Goren, T., Fitzer-Attas, C. J. Long-term efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 2010, 120, 6, 404-408.
170. Lewis, T. B., Glasgow, J. N., Glandon, A. M., Curiel, D. T., Standaert, D. G. Transduction of Brain Dopamine Neurons by Adenoviral Vectors Is Modulated by CAR Expression: Rationale for Tropism Modified Vectors in PD Gene Therapy. *PLoS ONE*, 2010; 5, 9, e12672.
171. LeWitt, P. A. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov. Disord.*, 2015, 30, 64–72.
172. Lindvall, O. Clinical translation of stem cell transplantation in Parkinson's disease (Review). *J. Intern. Med.*, 2016, 279, 30–40.
173. Lindvall, O. Developing dopaminergic cell therapy for Parkinson's disease—give up or move forward? *Mov. Disord.*, 2013, 28, 268–273.
174. Lopiano, L., Modugno, N., Marano, P., et al. Motor outcomes in patients with advanced Parkinson's disease treated with levodopa/carbidopa intestinal gel in Italy: an interim

- analysis from the GREENFIELD observational study. *Neurological Sciences*, 2016, 37, 11, 1785-1792.
175. Lundgren, P., Landersjö, L. Stability and stabilization of apomorphine hydrochloride in aqueous solution. *Acta Pharm. Suec.*, 1970, 7, 2, 133-148.
176. Lundqvist, C., Nystedt, T., Reiertsen, O., Grotli, R. Continuous treatment with levodopa of Parkinson disease. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 2005, 125, 19, 2638-2640.
177. Macia, F., Perlemoine, C., Coman, I., Guehl, D., Burbaud, P., Cuny, E. et al. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov. Disord.*, 2004, 19, 206–212.
178. MacKinnon, C. D., Webb, R. M., Silberstein, P., Tisch, S., Asselman, P., Limousin, P., Rothwell, J. C. Stimulation through electrodes implanted near the subthalamic nucleus activates projections to motor areas of cerebral cortex in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 2005, 21, 1394–1402.
179. Mancini, F., Comi, C., Oggioni, G. D. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2014, 20, 1, 27-31.
180. Manson, A. J., Hanagasi, H., Turner, K. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observations. *Brain*, 2001, 124, 2, 331-40.
181. Manson, A. J., Turner, K., Lees, A. J. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov. Disord.*, 2002, 17, 1235–1241.
182. Marsden, C. D., Parkes, J. D. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet*, 1977, 1, 8007, 345-349.
183. Martignoni, E., Cosentino, M., Ferrari, M. Two patients with COMT inhibitor-induced hepatic dysfunction and UGT1A9 genetic polymorphism. *Neurology*, 2005, 65, 11, 1820-1832.
184. Martinez-Martin, P., Schapira, A. H. V., Stocchi, F. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using non-motor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 1623–1629.
185. Martinez-Martin, P., Reddy, P., Katzenschlager, R., Antonini, A. A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.*, 2015, 30, 510–516.

186. Matthiessen, A., Wright, C. Researches into the Chemical Constitution of Narcotine, and of Its Products of Decomposition. Part IV. Proceedings of the Royal Society of London, 1868, 17, 340–343.
187. Menza, M., Dobkin, R. D., Marin, H. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: A controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 1708–1714.
188. Meppelink, A. M., Nyman, R., van Laar, T. Transcutaneous port for continuous duodenal levodopa/carbidopa administration in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 331–334.
189. Merola, A., Zibetti, M., Angrisano, S., Rizzi, L., Lanotte, M., Lopiano, L. Comparison of subthalamic nucleus deep brain stimulation and Duodopa in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 664–670.
190. Milanov, I. A cross-over clinical and electromyographic assessment of treatment for parkinsonian tremor. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2001, 8, 1, 67-73.
191. Montastruc, P., Damase-Michel, C., Montastruc, J. Apomorphine potentiates vagal bradycardia. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 166, 3, 511-524.
192. Montastruc, J., Charlotte Danton, A., Durrieu, G., Lacroix, I., Olivier, P., Sommet, A., Senard, J. and The French Association of Regional, Pharmacovigilance Centres. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease: A Pharmacological and Pharmacovigilance point of view. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 5, 659-664.
193. Monte, D., McCormack, A., Petzinger, G, Janson, A., Quik, M., Relationship among nigrostriatal denervation, parkinsonism, and dyskinesias in the MPTP primate model. *Movement disorders*, 2000, 15, 3, 459-466.
194. Morgante, L., Basile, G., Epifanio, A., Spina, E., Antonini, A., Stocchi, F., et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2004, 9, 291–296.
195. Mouradian, M. M., Heuser, I. J. E., Baronti, F., Fabbrini, G., Juncos, J. L., Chase, T. N., Pathogenesis of dyskinesias in parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 1989, 25, 523–526.
196. Müller, T., Jugel, C., Ehret, R. Elevation of total homocysteine levels in patients with Parkinson's disease treated with duodenal levodopa/carbidopa gel. *J. Neural. Transm.*, 2011, 118, 9, 1329-1333.
197. Müller, T., van Laar, T., Cornblath, D. R., Odin, P. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat.*

- Disord., 2013, 19, 5, 501-507.
198. Müller, T. Motor complications, levodopa metabolism and progression of Parkinson's disease. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 2011, 7, 7, 847-855.
199. Müller, T. Role of homocysteine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.*, 2008, 8, 6, 957-967.
200. Müller, T. Laboratory assessments in the course of Parkinson's disease: a clinician's perspective. *J. Neural. Transm.*, 2016, 123, 1, 65-77.
201. Müller, T. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: Levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2008, 19, 5, 501-507.
202. Müller, T., Kuhn, W. Cysteine elevation in levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009; 24, 929–932.
203. Müller, T., Kuhn, W. Homocysteine levels after acute levodopa intake in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009, 24, 1339–1343.
204. Müller, T., Kuhn, W. Tolcapone decrease plasma levels of S-adenosyl-L-homocysteine and homocysteine in treated Parkinson's disease patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006, 62, 447–450.
205. Murray, R., Neumann, M., Forman, M. S. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology*, 2007, 68, 16, 1274-1283.
206. Nakamura, T., Tu, S., Akhtar, M. W., Sunico, C. R., Okamoto, S., Lipton, S. A. Aberrant Protein S-Nitrosylation in Neurodegenerative Diseases. *Neuron*, 2013, 78, 4, 596-614.
207. Neef, C., Van Laar, T. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of apomorphine in patients with Parkinson's disease. *Clin. Pharmacokinet.*, 1999, 37, 3, 257-271.
208. Negreanu, L., Popescu, B. O., Babiuc, R. D. Duodopa infusion treatment: a point of view from the gastroenterologist. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2011, 20, 3, 325-327.
209. Nicolle, E., Pollak, P., Serre-Debeauvais, F., Richard, P., Gervason, C., Broussolle, E., Gavend, M. Pharmacokinetics of apomorphine in parkinsonian patients. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 1993, 7, 245–252.
210. Nilsson, D., Nyholm, D., Aquilonius, S. M. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term experience. *Acta Neurol. Scand.*, 2001, 104, 343–348.
211. Nirenberg, M. J., Waters, C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov. Disord.*, 2006, 21, 524–529.
212. Nolano, M., Provitera, V., Lanzillo, B., Santoro, L. Neuropathy in idiopathic Parkinson

- disease: An Iatrogenic problem? *Ann. Neurol.*, 2011, 69, 427–428.
213. Nomoto, M., Mizuno, Y., Kondo, T. et al. Transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Neurol.*, 2014, 261, 10, 1887-1893.
214. Nutt, J. G., Gancher, S. T., Woodward, W. R. Does an inhibitory action of levodopa contribute to motor fluctuations? *Neurology*, 1988, 38, 10, 1553-1557.
215. Nutt, J. G., Holford, N. H. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann. Neurol.*, 1996, 39, 5, 561-573.
216. Nyholm, D., Askmark, H., Gomes-Trolin, C. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin. Neuropharmacol.*, 2003, 26, 3, 156-163.
217. Nyholm, D., Jansson, R., Willows, T., Remahl, I. N. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology*, 2005, 65, 9, 1506-1527.
218. Nyholm, D., Nilsson Remahl, A. I., Dizdar, N. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 2005, 64, 2, 216-223.
219. Nyholm, D., Odin, P., Johansson, A., et al. Pharmacokinetics of Levodopa, Carbidopa, and 3-O-Methyldopa. Following 16-hour Jejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease Patients. *The AAPS Journal*, 2013, 15, 2, 316-323.
220. Nyholm, D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.*, 2006, 6, 1403–1411.
221. Nyholm, D., Askmark, H., Gomes-Trolin, C., Knutson, T., Lennernäs, H., Nyström, C., Aquilonius, S.M. Clinic Pharmacokinetic study comparing continuous intraduodenal levodopa infusion and oral levodopa/carbidopa in patients with advanced PD and with severe motor fluctuations. *Neuropharmacol.*, 2003, 26, 156–163.
222. Nyholm, D., Lewander, T., Johansson, A., LeWitt, P., Lundqvist, C., Aquilonius, S. M. Long-term assessment of safety in patients treated with Duodopa. *Clin. Neuropharmacol.*, 2008, 31, 63–73.
223. Nyholm, D. The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2007, 13, Suppl. 1, 13–17.
224. Nyholm, D. Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy

- and safety. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2012, 18, 8, 916–929.
225. O’Sullivan, S. S., Evans, A. H., Lees, A. J. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs*, 2009, 23, 157–170.
226. O’Sullivan, S. S., Massey, L. A., Williams, D. R., et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*, 2008, 131, 1362–1372.
227. Obeso, J. A., Olanow, C. W. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 13, 956-963.
228. Obeso, J. A., Olanow, C. W., Nutt, J. G. Levodopa motor complications in Parkinson's disease, *Neurosciences*, 2000, 23, 0, S2-S7.
229. Odin, P., Wolters, E., Antonini, A. Continuous dopaminergic stimulation achieved by duodenal levodopa infusion. *Neurol. Sci.*, 2008, Suppl 5, S387-398.
230. Office for National Statistics. Age structure: Census 2001, Key Statistics for local Authorities, Crown copyright, 2003.
231. Ohayon, M. M. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep medicine reviews*, 2008, 12, 2, 129-141.
232. Okun, M. S., Tagliati, M., Pourfar, M., Fernandez, H. H., Rodriguez, R. L., Alterman, R. L., Foote, K. D. Management of Referred Deep Brain Stimulation Failures. A Retrospective Analysis From 2 Movement Disorders Centers. *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 8, 1250-1255.
233. Olanow, C. W., Kieburtz, K., Odin, P., et al. Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Study of Continuous Intrajejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson’s Disease. *The Lancet Neurology*, 2014, 13, 2, 141-149.
234. Olanow, C. W., Rascol, O., Hauser, R., Feigin, P. D., Jankovic, J., Lang, A., Langston, W., Melamed, E., Poewe, W., Stocchi, F., Tolosa, E and ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 13, 1268-1278.
235. Olanow, C. W., Stern, M.B., Sethi, K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*, 2009, 21, 4, S1-136.
236. Olanow, C. W., Schapira, A. H. V. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann. Neurol.*, 2013, 74, 337–347.
237. Olanow, C. W., Fahn, S., Muentner, M. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of Pergolide as an adjunct to Sinemet® in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1994, 9,

- 1, 40-47.
238. Olanow, C. W., Goetz, C. G., Kordower, J. H. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 2003, 54, 403–414.
239. Olanow, C. W., Lees, A., Obeso, J. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Challenges and future prospects. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 495–496.
240. Onofrj, M., Bonanni, L., Cossu, G., Manca, D., Stocchi, F., Thomas, A. Emergencies in parkinsonism: akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2009, 3, 233-236.
241. Ory-Magne, F., Corvol, J. C., Azulay, J.P. Withdrawing amantadine in dyskinetic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*, 2014, 82, 4, 300-307.
242. Ossola, B., Schendzielorz, N., Chen, S., et al. Amantadine protects dopamine neurons by a dual action: reducing activation of microglia and inducing expression of GDNF in astroglia. *Neuropharmacology*, 2011, 61, 4, 574-582.
243. Paille, V. Role of nigral lesion lesion in the genesis of dyskinesias, *Neuroreport.*, 2004, 15, 561-564.
244. Pålhagen, S. E., Dizdar, N., Hauge, T.A. Interim analysis of long-term intraduodenal levodopa infusion in advanced Parkinson disease. *Acta Neurol. Scand.*, 2012, 126, 29-33.
245. Park, A., Stacy, M. Dopamine-Induced Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2011, Article ID 485063.
246. Parkinson Study Group. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2000, 284, 15, 1931-1938.
247. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1993, 328, 176-183.
248. Parkinson Study Group. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Rasagiline in Levodopa-Treated Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations. The PRESTO Study. *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 2, 241-248.
249. Patel, P. H., Willis, M., Thomas, E. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube deterioration: how common is the problem? *Am. J. Gastroenterol.*, 1987, 82, 806.
250. Perez-Lloret, S., Rascol, O. Dopamine Receptor Agonists for the Treatment of Early or Advanced Parkinson's Disease, *CNS Drugs*, 2010, 24, 11, 941-968.
251. Perlow, M. J., Freed, W. J., Hoffer, B. J. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science*, 1979, 204, 4393,

- 643-647.
252. Petit, H., Vermersch, P., Caparros-Lefebvre, D. Subcutaneous apomorphine in major motor oscillations of parkinsonian patients. *Presse. Med.*, 1992, 21, 4, 172.
253. Pietz, K., Hagell, P., Odin, P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long-term follow up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1998, 65, 709–716.
254. Pinder, R. M. Pathological gambling and dopamine agonists: A phenotype? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2007, 3, 1, 1-2.
255. Poewe, W., Kleedorfer, B., Gerstenbrand, F., Oertel, W. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet*, 1988, 1(8591), 943.
256. Postuma, R. B., Lang, A. E. Homocysteine and levodopa: should Parkinson disease patients receive preventative therapy? *Neurology*, 2004, 63, 5, 886-891.
257. Potenza, M. N. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2008, 363, 1507, 3181-3189.
258. Pschorr, R., Jaeckel, B., Fecht, H. Über die Constitution des Apomorphins. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1902, 35, 4377–4392.
259. Puente, V., De Fabregues, O., Oliveras, C. Eighteen month study of continuous intraduodenal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: impact on control of fluctuations and quality of life. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2010, 16, 3, 218-221.
260. Quinn, N.P. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov. Disord.*, 2005, 20, 12, 5–10.
261. Quinn, N., Critchley, P., Marsden, C. D. Young onset Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 1987, 2, 73–91.
262. Rajabally, Y., Jean, M. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology*, 2011, 77, 22, 1947-1950.
263. Rascol, O., Brooks, D. J., Korczyn, A. D., De Deyn, P. P., Clarke, C. E., Lang, A. E. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, 20, 1484-1491.
264. Rascol, O., Brooks, D. J., Melamed, E., et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease patients with motor fluctuations (LARGO study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*, 2005, 365, 947–954.
265. Rascol, O. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based

- assessment. *The Lancet*, 2002, 359, 9317, 1589 – 1598.
266. Raudino, F., Garavaglia, P., Pianezzola, C., Roboldazzi, G., Leva, S., Guidotti, M., Bono, G. Long-term experience with continuous duodenal levodopa-carbidopa infusion (Duodopa®): report of six patients. *Neurol. Sci.*, 2009, 30, 85–86.
267. Reddy, P., Martinez-Martin, P., Rizos, A., Martin, A., Faye, G. C., Forgacs, I., Odin, P., Antonini, A., Chaudhuri, K. R. Intrajejunal levodopa versus conventional therapy in Parkinson disease: motor and nonmotor effects. *Clin. Neuropharmacol.*, 2012, 35, 5, 205–207.
268. Rektorova, I., Aarsland, D., Chaudhuri, K. R., Strafella, A.P. Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2011, 2011, 351-361.
269. Reuter, I., Ellis, C. M., Chaudhuri, K. R. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1999, 100, 163–167.
270. Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 2010, 257, 7, 1073-1082.
271. Rodriguez-Oroz, M. C., Obeso, J. A., Lang, A. E. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, 2005, 128, 10, 2240-2249.
272. Rye, D. B. The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology*, 2004, 63, 8, Suppl. 3, 2-7.
273. Sage, J. I., Trooskin, S., Sonsalla, P. K., Heikkila, R., Duvoisin, R. C. Long-term duodenal infusion of levodopa for motor fluctuations in parkinsonism. *Ann. Neurol.*, 1988, 24, 87–89.
274. Sage, J. I., Schuh, L., Heikkila, R. E. Continuous duodenal infusions of levodopa: plasma concentrations and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 1988, 11, 1, 36-44.
275. Sagna, A., Gallo, J., Pontone, G. M. Systematic Review of Factors Associated with Depression and Anxiety Disorders among Older Adults with Parkinson's Disease. *Parkinsonism and related disorders*, 2014, 20, 7, 708-715.
276. Salawu, F., Olokoba, A. Excessive Daytime Sleepiness and Unintended Sleep Episodes Associated with Parkinson's disease. *Oman Medical Journal*, 2015, 30, 1, 3-10.
277. Samanta, J., Hauser, R. A. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2007, 8, 5, 657-664.

278. Samuel, M., Maidment, I., Boustani, M., Fox, C. Clinical management of Parkinson's disease dementia: Pitfalls and progress. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2006, 12, 2, 121-129.
279. Santos-García, D., de la Fuente-Fernández, R., Valdeoriola, F., Palasí, A., Carrillo, F., Grande, M., Mir, P., De Fabregues, O., Casanova, J. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J. Neurol.*, 2012, 259, 8, 1668-1672.
280. Santos-García, D., Añón, M. J., Fuster-Sanjurjo, L., de la Fuente-Fernández, R. Duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy in patients with advanced Parkinson's disease leads to improvement in caregivers' stress and burden. *European Journal of Neurology*, 2012, 19, 1261–1265.
281. Santos-García, D., Macías, M., Llaneza, M., Grande, M., de la Fuente-Fernández, R. Serum vitamin B12 and folate levels in Parkinson's disease patients treated with duodenal levodopa infusion. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 558–559.
282. Santos-García, D., Sanjurjo, L. F., Macías, M., Llaneza, M., Carpintero, P., de la Fuente-Fernández, R. Long-term exposure to duodenal levodopa/carbidopa infusion therapy improves quality of life in relation especially to mobility, activities of daily living, and emotional well-being. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2012, 125, 187–191.
283. Saperstein, D. S., Wolfe, G. I., Gronseth, G. S., Nations, S. P., Herbelin, L. L., Bryan, W. W., Barohn, R. J. Challenges in the Identification of Cobalamin-Deficiency Polyneuropathy. *Arch. Neurol.*, 2003, 60, 9, 1296-1301.
284. Sawada, H., Oeda, T., Kuno, S., Nomoto, M. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 2010, 5, 12, 15298.
285. Schapira, A. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2005, 76, 11, 1472-1478.
286. Schapira, A. Parkinson's disease. *BMJ : British Medical Journal*, 1999, 318, 7179, 311-314.
287. Schapira, A. Treatment options in the modern management of Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 2007, 64, 1083–1088.
288. Schenck, C. H., Lee, S. A., Bornemann, M. A. C., Mahowald, M. W. Potentially Lethal Behaviors Associated With Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Review of the Literature and Forensic Implications. *Journal of Forensic Sciences*, 2009, 54, 1475–1484.

289. Scherfler, C., Schocke, M. F., Seppi, K. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain*, 2006, 129, 538–542.
290. Schrader, C., Bösel, S., Wedemeyer, J., Dressler, D. Asparagus and jejunal-through-PEG: an unhappy encounter in intrajejunal levodopa infusion therapy. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011, 17, 1, 67-69.
291. Schrag, A., Choudhury, M., Kaski, D., Gallagher, D.A. Why do patients with Parkinson's disease fall? A cross-sectional analysis of possible causes of falls. *NPJ Parkinson's disease*, 2015, 36, 178.
292. Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2000, 69, 308-312.
293. Schrag, A., Schelosky, L., Scholz, U., Poewe, W. Reduction of Parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. *Mov. Disord.*, 1999, 14, 2, 252-255.
294. Schrag, A., Quinn, H. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: A community-based study. *Brain*, 2000, 123, 11, 2297-2305.
295. Schroeder, L. A., Rufra, O., Sauvageot, N., Fays, F., Pieri, V., Diederich, N. J. Reduced Rapid Eye Movement Density in Parkinson Disease: A Polysomnography-Based Case-Control Study. *Sleep*, 2016, 39, 12, 2133-2139.
296. Schultz, W. Reward signaling by dopamine neurons. *Neuroscientist*, 2001, 7, 4, 293-302.
297. Schwab, R. S., Amador, L.V., Lettvin, J.Y. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 1951, 56, 251-253.
298. Seeman, P., Grigoriadis, D. Dopamine receptors in brain and periphery. *Neurochem. Int.*, 1987, 10, 1, 1-25.
299. Sensi, M., Preda, F., Trevisani, L. Emerging issues on selection criteria of levodopa carbidopa infusion therapy: considerations on outcome of 28 consecutive patients. *J. Neural. Transm.*, 2014, 121, 6, 633-642.
300. Singham, C., Ashraf, W., Gaummitz, E. A. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet*, 1995, 346, 861–864.
301. Slevin, J. T., Fernandez, H. H., Zadikoff, C. Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind

- pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *J. Parkinsons Dis.*, 2015, 5, 1, 165-174.
302. Stacy, M., Bowron, A., Guttman, M., Hauser, R., Hughes, K., Larsen, J. P., LeWitt, P., Oertel, W., Quinn, N., Sethi, K., Stocchi, F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: Comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov. Disord.*, 2005, 20, 726–733.
303. Stibe, C. M. H., Lees, A. J., Kempster, P. A., Stern, G. M. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian On-Off oscillations. *Lancet*, 1988, 1, 403-406.
304. Stocchi, F., Jenner, P., Obeso, J. A. When do levodopa motor fluctuations first appear in Parkinson's disease? *Eur. Neurol.*, 2010, 63, 5, 257-266.
305. Stocchi, F., Vacca, L., De Pandis, M. F. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol. Sci.*, 2009, 22, 1, 93-104.
306. Stocchi, F., Rabey, J. M. Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of off in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 2011, 18, 1373–1378.
307. Stocchi, F., Antonini, A., Barone, P., Tinazzi, M., Zappia, M., Onofri, S., Ruggieri, L., Morgante, U., Bonuccelli, L. Early Detection of wearing off in Parkinson disease: The DEEP study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2010, 20, 2, 204-211.
308. Stocchi, F., Rascol, O., Kieburtz, K., Poewe, W., Jankovic, J., Tolosa, E., Barone, P., Lang, A. E., Olanow, C. W. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann. Neurol.*, 2010, 68, 18–27.
309. Stocchi, F., Vacca, L., Berardelli, A. et al. Dual dopamine agonist treatment in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 2003, 250, 822.
310. Stocchi, F., Vacca, L., Ruggieri, S., Olanow, C. W. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 6, 905-910.
311. Stowe, R., Ives, N., Clarke, C. E., et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 4, 587–598.
312. Tagliati, M., Pourfar, M. H., Alterman, R.L. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology*, 2005, 65, 1, 179-180;
313. Tanaka, H., Kannari, K., Maeda, T. Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats. *Neuroreport*, 1999, 10,

- 3, 31-34.
314. Temel, Y., Kessels, A., Tan, S. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2006, 12, 5, 265-272.
315. Thanvi, B., Lo, N., Robinson, T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 2007, 83, 980, 384-388.
316. The Deep Brain Stimulations for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 956-963.
317. The National Institute for Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 35. Chapter 5. Parkinson's disease, June 2006.
318. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease. A 4-Year Randomized Controlled Trial. *Arch. Neurol.*, 2004, 61, 7, 1044-1053.
319. Thomas, A., Iacono, D., Luciano, A. L., et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2004, 75, 141-143.
320. Todorova, A., Chaudhuri, R. Subcutaneous apomorphine and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2013, 19, 12, 1073-1078.
321. Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., Clarke, C. E. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 2649-2653.
322. Toth, C., Breithaupt, K., Ge, S., Duan, Y., Terris, J. M., Thiessen, A., Wiebe, S., Zochodne, D. W., Suchowersky, O. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann. Neurol.*, 2010, 68, 28-36.
323. Toth, C., Brown, M. S., Furtado, S., Suchowersky, O., Zochodne, D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008, 23, 1850-1859.
324. Trenkwalder, C., Kies, B., Rudzinska, M., Fine, J., Nikl, J., Honczarenko, K., Dioszeghy, P., Hill, D., Anderson, T., Myllyla, V., Kassubek, J., Steiger, M., Zucconi, M., Tolosa, E., Poewe, W., Surmann, E., Whitesides, J., Boroojerdi, B., Chaudhuri, K. R. and the RECOVER Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study

- (RECOVER). *Mov. Disord.*, 2011, 26, 90–99.
325. Trotti, L. M., Rye, D.B. Neurobiology of sleep: the role of dopamine in Parkinson's disease. In *Nonmotor symptoms in Parkinson's disease*, Chaudhuri, K. R., Tolosa, E., Schapira, A., Poewe, W., 2nd Ed., Oxford University Press, 2009, 165-176.
326. Tyne, H. L., Parsons, J., Sinnott, A. A 10- year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 2004, 251, 11, 1370-1374.
327. Uchiyama, T., Sakakibara, R., Hattori, T., Yamanishi, T. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov. Disord.*, 2003, 18, 573–578.
328. Urban, P. P., Wellach, I., Faiss, S., Layer, P., Rosenkranz, T., Knop, K., Weis, J. Subacute axonal neuropathy in Parkinson's disease with cobalamin and vitamin B6 deficiency under duodopa therapy. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 1748–1752.
329. Valldeoriola, F., Cámara, A. Intraduodenal infusion of levodopa. *Rev. Neurol.*, 2010, 51, 1, 41-48.
330. Van der Schyf, C. J. Rational drug discovery design approaches for treating Parkinson's disease. *Expert Opin. Drug. Discov.*, 2015, 10, 7, 713-741.
331. Van Voorst, W. A., Greenaway, M. C., Boeve, B. F., et al. Neuropsychological Findings in Clinically Atypical Autopsy Confirmed Corticobasal Degeneration and Progressive Supranuclear Palsy. *Parkinsonism and related disorders*, 2008, 14, 4, 376-378.
332. Vidal-Alaball, J., Butler, C., Cannings-John, R., et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2005, 3, CD004655.
333. Vingerhoets, F. J., Villemure, J. G., Temperli, P., Pollo, C., Pralong, E., Ghika, J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology*, 2002, 58, 396–401.
334. Voges, J., Hilker, R., Botzel, K., Kiening, K. L., Kloss, M., Kupsch, A. et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 1486–1489.
335. Voges, J., Kiening, K., Krauss, J. K., Nikkhah, G., Vesper, J. Neurosurgical standards in deep brain stimulation: consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association. *Nervenarzt*, 2009, 80, 666–672.
336. Volkmann, J., Albanese, A., Antonini, A. et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *Journal of Neurology*, 2013, 260, 11, 2701-2714.

337. Voon, V., Napier, T. C., Frank, M. J. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol.*, 2017, 16, 3, 238-250.
338. Voon, V., Saint-Cyr, J., Lozano, A. M., Moro, E., Poon, Y. Y., Lang, A. E. Psychiatric symptoms in patients with Parkinson disease presenting for deep brain stimulation surgery. *J. Neurosurg.*, 2005, 103, 2, 246–251.
339. Weaver, F. M., Follett, K., Stern, M. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 2009, 30, 1, 63.
340. Weill, E. De l'apomorphine dans certains troubles nerveux, *Lyon Med.*, 1884, 48, 411–419.
341. Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G. R., Lang, A. E. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Arch. Neurol.*, 2010, 67, 5, 589-595.
342. Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., Stern, M. B. Effect of Psychiatric and Other Non-motor Symptoms on Disability in Parkinson's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2004, 52, 784–788.
343. Weiss, A., Herman, T., Giladi, N., Hausdorff, J. M. Objective Assessment of Fall Risk in Parkinson's Disease Using a Body-Fixed Sensor Worn for 3 Days. *PLoS ONE*, 2014, 9, 5, e96675.
344. Weiss, D., Walach, M., Meisner, C. et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain*, 2013, 136, 7, 2098-2108.
345. Wider, C., Russmann, H., Villemure, J., Robert, B., Bogousslavsky, J., Burkhard, P. R., Vingerhoets, F. J. G. Long-Duration Response to Levodopa in Patients With Advanced Parkinson Disease Treated With Subthalamic Deep Brain Stimulation. *Arch. Neurol.*, 2006, 63, 7, 951-955.
346. Widnell, K. L., Comella, C. Role of COMT inhibitors and dopamine agonists in the treatment of motor fluctuations. *Mov. Disord.*, 2005, 20, Suppl. 11, 30–37.
347. Williams, D. R., de Silva, R., Paviour, D. C. et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*, 2005, 128, 1247–1258.
348. Winge, K., Fowler, C. J. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov. Disord.*, 2006, 21, 737–745.
349. Wolf, E., Seppi, K., Katzenschlager, R., Hochschorner, G., Ransmayr, G.,

- Schwingenschuh, P., Ott, E., Kloiber, I., Haubenberger, D., Auff, E., Poewe, W. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 1357–1363.
350. Wolfsen, H. C., Kozarek, R. A., Ball, T. J. et al. Tube dysfunction following percutaneous endoscopic gastrostomy and jejunostomy. *Gastrointest. Endosc.*, 1990, 36, 261–263.
351. Zesiewicz, T. A., Sullivan, K. L., Arnulf, I. et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010, 74, 924–931.
352. Zhang, G., Zhang, Z., Liu, L. et al. Impulsive and Compulsive Behaviors in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2014, 6, 318-326.
353. Zhang, Y. H. The relationship between the phenotype of PD and levodopa-induced dyskinesias. *Neuroscience letters*, 2013, 556, 109-112.
354. Zhao, Y. J., Wee, H. L., Au, W. L., Seah, S. H., Luo, N., Li, S. C., Tan, L. C. Selegiline use is associated with a slower progression in early Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr Stage transition times. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011, 17, 3, 194-197.
355. Zibetti, M., Rizzone, M., Merola, A., Angrisano, S., Rizzi, L., Montanaro, E., Cicolin, A., Lopiano, L. Sleep improvement with levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in Parkinson Disease. *Acta Neurol. Scand.*, 2013, 127, 5, 28-32.
356. Zibetti, M., Merola, A., Artusi, C. A., Rizzi, L., Angrisano, S., Reggio, D., De Angelis, C., Rizzone, M., Lopiano, L. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: a 7-year experience. *Eur. J. Neurol.*, 2014, 21, 312–318.
357. Zibetti, M., Merola, A., Ricchi, V. et al. Long-term duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease: a 3-year motor and cognitive follow-up study. *J. Neurol.*, 2013, 260, 1, 105-114.

Публикации и участия в научни форуми

- 1) Чорбаджиева, Е., Миланов, И., Георгиев, Д. Клиничен случай на пациент с късна Паркинсонова болест и лечение с Дуодопа. Двигателни нарушения, 2013, 10, 2, 33-38.
- 2) Чорбаджиева, Е., Миланов, И. Интрадуоденално приложение на levodopa/carbidopa гел при пациенти с късна паркинсонова болест в България. Медикарт, Неврология и Психиатрия, 2015, 5, 18-20.
- 3) Чорбаджиева, Е., Миланов, И., Георгиев, Д., Захариева, З., Стоименова, Е. Някои чести усложнения на PEG системата при лечение с Duodopa интестинален гел. Медикарт, Неврология и психиатрия, 2016, 6, 70-72.
- 4) Чорбаджиева, Е., Миланов, И. Лечение на пациенти с късна Паркинсонова болест с леводопа/карбидопа интестинален гел. Двигателни нарушения, 2017, 14, 1, 12-24.
- 5) Чорбаджиева, Е., Миланов, И., Георгиев, Д. Лечение на късна Паркинсонова болест с апоморфинова помпа и хирургични методи. Двигателни нарушения, 2018, 15, 1, 5-14.
- 6) Loens S., Chorbazhieva E., Kleimann, A., Dressler, D., Schrader, C. Effects of levodopa/carbidopa intestinal gel versus oral levodopa/carbidopa on B vitamin levels and neuropathy. *Brain Behav.* 2017;7:e00698.
- 7) XIII Национален конгрес по неврология с международно участие, 16 - 19 май 2013 г., Златни пясъци- презентация
- 8) Национална конференция по неврология, 12 – 15 юни 2014 г., Златни пясъци- презентация
- 9) XIV Национален конгрес по неврология с международно участие, 7 - 10 май 2015 г., Златни пясъци- презентация
- 10) Löns, S., Chorbazhieva, E., Kleimann, A., Dressler, D., Schrader, C. Levodopa/carbidopa intestinal gel, neuropathy, and B-vitamins – Is there an association? [abstract]. *Mov Disord.* 2016; 31 (suppl 2)

Приложение I

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

Долуподписаният/долуподписаната

ЕГН _____, с настоящото изрично декларирам:

Съгласен/съгласна съм и желая да ми бъде приложено лечение с лекарствен продукт Дуодоба. Информиран/а съм, че Дуодоба е нов начин на лечение на болни в напреднал стадий на Паркинсонова болест, резистентни към стандартната терапия. Активното вещество е същото както на таблетната форма Синемет и частично в Мадопар.

Дуодоба съдържа: levodopa/carbidopa под формата на гел, който поради начина на въвеждане осигурява по добър терапевтичен отговор от таблетните форми.

С подписване на настоящия формуляр за информирано съгласие изрично потвърждавам, че съм уведомен/а и разбирам добре следното: лечението се състои в постоянно подаване на интестинален гел levodopa/carbidopa директно в илеума с постоянна инфузия през перкутанна ендоскопска гастростома (ПЕГ), тръбна система и преносима помпа.

Лечението се осъществява по следния начин:

1. Тестови период, през който с временна назоинтестинална сонда се установява дали пациентът отговаря на този метод на лечение и се определя правилната доза преди да се започне терапията с постоянна сонда. Назоинтестинална сонда се поставя от гастроентеролог. Тя преминава през носа, стомаха и се позиционира в тънкото черво. Когато тръбата минава през носа и гърлото, може да усетите „гъделичкане" и евентуално гадене. Когато върхът премине през тези области усещането за дискомфорт преминава. Носът и гърлото могат да бъдат раздразнени ден след процедурата, но сондата рядко причинява дискомфорт. Когато сондата бъде поставена се добавя удължител, така че помпата да може да се носи на хълбок или на друго място според желанието на пациента. Лекарят определя сутрешната доза и продължителната доза. Сутрешната доза се дава сутрин за „стартиране" и води до изчезване на типичните симптоми на скованост след около 30-60 минути. Продължителната доза има за цел да поддържа това оптимално състояние на пациента през целия ден. Сутрешната доза и продължителната доза се определят индивидуално от лекар. Сутрин помпата се свързва чрез тръбна система. Включва се и се подава сутрешната доза, за да се активира подвижността на пациента. След това помпата подава постоянно малки количества продължителна доза през целия

ден. По преценка на лекаря могат да се подават и допълнителни дози. През нощта или в други моменти, когато помпата не се носи, при необходимост и по преценка на лекар таблетки могат да бъдат добавени.

2. При положителен отговор от лечението се преминава към постоянна терапия, с помощта на перкутанна ендоскопска гастростома (ПЕГ). ПЕГ се поставя чрез хирургическа манипулация, с упойка. През ПЕГ вътрешна интестинална тръба се осигурява въвеждане на лекарствения гел директно в илеума.

Едновременно със стартиране на лечението се провежда обучение за употреба на помпата. При разместване или необходимост от подмяна на тръбната система процедурата се извършва от лекар.

Проследяването в домашна обстановка се осъществява от обучен медицински специалист.

В процеса на лечение е възможно да настъпят следните странични ефекти:

ПЕГ манипулацията (за поставяне на постоянна тръба с помощта на гастроскоп) може да причини болка в областта на интервенцията в продължение на няколко дни. Сериозни усложнения като кървене, засягане на друг коремен орган, силна болка, инфекция са голяма рядкост. Инфекция в областта на раната може да се появи и по-късно след първоначалното заздравяване на раната. В тези случаи е важно да се почиства и да се сменят редовно превръзките и ако е необходимо се приема антибиотик. Възможно е да се появи разрастване на тъкан наречена хипергранулация.

През първите няколко дни до оптимизиране дозировката на лекарството могат да се наблюдават типичните паркинсонови симптоми или хиперактивност.

Терапията с Duodora чрез постоянна ПЕГ може да бъде прекъсната по всяко време като се отстрани сондата и раната се остави да заздравее. Лечението продължава с таблетни форми.

Заявявам, че разбирам предимствата и възможните странични ефекти и усложнения при лечението с лекарствения продукт Duodora, че съм прочел/а написаното по - горе или че ми е било прочетено, че разбирам съдържанието на този текст и изразявам пълното си съгласие с написаното по-горе, че ми бе отговорено на всички въпроси, които поставих, отнасящи се до настоящето информирано съгласие, дадено от мен в пълно съзнание.

Дата

Подпис

(трите имена на пациента, изписани собственоръчно)

Приложение II

Унифицирана скала за оценка на ПБ (Unified Parkinson's disease rating scale-UPDRS)

III. Изследване на двигателната активност

18. Говор

0 = нормален

1 = леко загуба на изразеността, дикцията и силата на говора

2 = монотонен със сливане на думи, но разбираем, умерено нарушен

3 = отчетливо нарушен, трудно разбираем

4 = неразбираем

19. Лицев израз

0 = нормален

1 = минимална хипомимия

2 = лека, но отчетлива хипомимия

3 = умерена хипомимия, понякога с отворена уста

4 = отчетливо застинало лице, с пълна загуба на мимика, отворена уста с около 0.5 см или повече

20. Тремор в покой

0 = липсва

1 = лек, проявява се рядко

2 = умерен по амплитуда, но непостоянен

3 = с умерена амплитуда и почти постоянен

4 = с голяма амплитуда и почти постоянен

21. Акционен или постурален тремор на ръцете

0 = липсва

1 = лек, проявява се рядко

2 = с умерена амплитуда при движение

3 = с умерена амплитуда, постурален и при движение

4 = отчетлив, затруднява храненето

22. Ригидност

0 = липсва

1 = лека или забележима само когато се активизира от огледални или други движения

2 = средна или умерена

3 = отчетлива, но пълния обем на движението се достига лесно

4 = тежка, пълният обем на движението се достига трудно

23. Почукване с пръсти

0 = нормално

1 = леко забавяне и /или намаление на амплитудата

2 = умерено нарушено, отчетлива и бърза умора, може да има паузи от време на време

3 = тежко нарушено, често затруднение в началото на движението или паузи при извършването му

4 = може само трудно да си повдигне показалеца

24. Движение на дланите

0 = нормално

1 = леко забавяне и /или намаление на амплитудата

2 = умерено нарушено, отчетлива и бърза умора, може да има паузи в движенията от време на време

3 = тежко нарушено, често затруднение в началото на движението или паузи при извършването му

4 = може едва да изпълни задачата

25. Бързи алтерниращи движения на дланите

0 = нормално

1 = леко забавяне и /или намаление на амплитудата

2 = умерено нарушено, отчетлива и бърза умора, може да има паузи в

движенията от време на време

3 = тежко нарушено, често затруднение в началото на движението или
паузи при извършването му

4 = може едва да изпълни задачата

26. Подвижност на крака

0 = нормална

1 = леко забавеност и /или намаление на амплитудата

2 = умерено нарушена, отчетлива и бърза умора

3 = тежко нарушена, често затруднение в началото или паузи при
започнало движение

4 = може едва да изпълни задачата

27. Ставане от стола

0 = нормално

1 = бавно, може да се нуждае от повече от един опит

2 = повдига се от стола с ръце

3 = тенденция за падане назад, може да се опитва няколко пъти, но може
да стане без чужда помощ

4 = невъзможност да стане без помощ

28. Стойка

0 = нормално изправен

1 = недостатъчно изправен, леко наведен, може да бъде нормална при
възрастни хора

2 = умерено наведен, повече от нормалното, може да бъде леко на една
страна

3 = тежко наведена стойка с кифоза

4 = отчетливо сгъване със силно абнормна стойка

29. Походка

0 = нормална

1 = ходи бавно с провлачване и малки крачки, но без застиване на място
или политане

- 2 = ходи със затруднение, но се нуждае от малка или никаква помощ,
може да има тъпчене на място или политане
- 3 = тежко разстройство на походката, изисква помощ
- 4 = въобще не може да ходи, даже и с помощ

30. Стабилност на стойката

- 0 = нормално
- 1 = залита назад, възвръща стойката си самостоятелно
- 2 = липса на стабилност, може да падне, ако не се хване от екзаминатора
- 3 = много нестабилен, тенденция спонтанно да загуби равновесие
- 4 = не може да стои изправен без помощ

31. Брадикинеза и хипокинеза на тялото

- 0 = няма 0
- 1 = минимална забавеност, придаваща колеблив характер на движенията,
би могло да бъде нормално за някои хора
- 2 = средна степен на забавеност и бедност на движенията, което е
отчетливо абнормно, намаление на амплитудата на движенията
- 3 = умерена забавеност, бедност или малка амплитуда на движенията
- 4 = отчетлива забавеност, бедност или малка амплитуда на движенията

Приложение III

Скала на Бек за депресия Beck Depression Inventory – BDI

1. Тъга

- 0 Не се чувствам тъжен
- 1 Често се чувствам тъжен
- 2 Винаги съм тъжен
- 3 Толкова съм тъжен и нещастен, че не мога да го понеса

2. Песимизъм

- 0 Не съм обезкуражен за бъдещето
- 1 По-обезкуражен за бъдещето, отколкото преди
- 2 Не очаквам нищо добро в бъдеще
- 3 Бъдещето е безнадеждно и нещата само ще се влошават

3. Минали провали

- 0 Не се чувствам провален
- 1 Провалял съм се повече отколкото съм очаквал
- 2 Като си направя равностметка, съм имал твърде много провали
- 3 Аз съм пълен провал като човек

4. Загуба на удоволствия

- 0 Изпитвам удоволствия от нещата както преди
- 1 Не се радвам на нещата така както преди
- 2 Вече не изпитвам истинско удоволствие от нищо
- 3 Не мога изобщо да се зарадвам на нищо

5. Вина

- 0 Не се чувствам особено виновен
- 1 Чувствам се виновен за много неща, които съм направил или пропуснал да направя
- 2 Чувствам се твърде виновен през по-голяма част от времето
- 3 Непрекъснато се чувствам виновен

6. Наказание

- 0 Не се чувствам като наказан
- 1 Чувствам, че могат да ме накажат
- 2 Очаквам да ме накажат
- 3 Чувствам се като наказан

7. Харесване на себе си

- 0 Харесвам се толкова, колкото и преди
- 1 Не се харесвам колкото и преди
- 2 Разочарован съм от себе си
- 3 Изобщо не се харесвам

8. Самокритичност

- 0 Не се критикувам или обвинявам повече от обикновено
- 1 По-критичен съм към себе си отколкото бях
- 2 Критикувам се за всичките си грешки и недостатъци
- 3 Обвинявам се за всичко лошо, което се случва

9. Желание за самоубийство

- 0 Нямам никакви мисли за самоубийство
- 1 Имам мисли за самоубийство, но няма да го направя
- 2 Искam да се самоубия
- 3 Бих се самоубил, ако имах възможност

10. Плач

- 0 Не плача повече от обикновено
- 1 Плача повече от обикновено
- 2 Плача и от най-малкото нещо
- 3 Плаче ми се, но вече не мога и да се разплача

11. Непокойствие, възбуда

- 0 Не съм по-непокоен от преди
- 1 По-непокоен съм от преди
- 2 Толкова непокоен и възбуден съм, че не мога да стоя на едно място
- 3 Толкова съм непокоен или възбуден, че трябва непрекъснато да се движа или да правя нещо

12. Загуба на интерес

- 0 Не съм загубил интерес към хората или към нещата
- 1 По-малко се интересувам от хората или нещата от преди
- 2 Изгубил съм голяма част от интереса си към хората или нещата
- 3 Нищо не ме интересува

13. Нерешителност

- 0 Вземам решения както преди
- 1 По-трудно вземам решения от преди
- 2 Много по-трудно ми е да вземам решения от преди
- 3 Въобще не мога да вземам решения

14. Малоценност

- 0 Не се чувствам малоценен
- 1 Не се чувствам толкова пълноценен, като преди
- 2 Чувствам се по-малоценен, сравнение с другите
- 3 Чувствам се напълно обезценен

15. Загуба на психична енергия

- 0 Чувствам се енергичен както преди
- 1 Имам по-малко енергия от преди
- 2 Нямам достатъчно енергия за повечето неща
- 3 Нямам достатъчно енергия за каквото и да било

16. Промени в съня

- 0 Няма никаква промяна в съня ми
- 1а Спя повече от обикновено
- 1б Спя по-малко от обикновено
- 2а Спя много повече от обикновено
- 2б Спя много по-малко от обикновено
- 3а Спя през по-голямата част от времето
- 3б Будя се 1-2 часа след заспиване и не мога да заспя отново

17. Раздразнителност

- 0 Не съм по-раздразнителен от преди
- 1 По-раздразнителен съм от преди
- 2 Много по-раздразнителен съм от преди
- 3 През цялото време се чувствам раздразнителен

18. Промени в апетита

- 0 Нямам никакви промени в апетита
- 1а Имам по-малък апетит от преди
- 1б Имам по-голям апетит от преди
- 2а Имам много по-малък апетит от преди
- 2б Имам много по-голям апетит от преди
- 3а Нямам никакъв апетит
- 3б Вечно съм гладен

19. Проблеми с концентрацията

- 0 Мога да се концентрирам толкова добре колкото и преди
- 1 Не мога да се концентрирам толкова добре, колкото преди
- 2 Трудно ми е да се концентрирам върху каквото и да е за по-дълго време
- 3 Изобщо не мога да се концентрирам

20. Умора

- 0 Не се уморявам повече от преди
- 1 Уморявам се по-лесно от преди
- 2 Прекалено съм уморен, за да върша много от нещата, които правех
- 3 Прекалено съм уморен, за да върша повечето от нещата, които правех

21. Загуба на интерес към секс

- 0 Интересът ми към секса не се е променил
- 1 По-малко се интересувам от секса, сравнение с преди
- 2 Много по-малко се интересувам от секса
- 3 Напълно съм изгубил интерес към секса

Приложение IV

EQ-5D-3L

Въпросник за качество на живот

За всяка група твърдения по-долу, моля, отбележете кое твърдение описва най-добре какво е здравословното ви състояние днес. Поставете кръстче в квадратчето срещу твърдението, което сте избрали.

Подвижност

- Нямам никакви затруднения, когато ходя насам - натам
- Имам известни затруднения, когато одя насам - натам
- Прикован/а съм на легло

Самообслужване

- Нямам никакви затруднения да се самообслужвам
- Имам известни затруднения, когато се мия или се обличам
- Не мога сам/а да се мия или да се обличам

Обичайни дейности (*напр., работа, учене, домакинска работа, дейности, свързани със семейството или с прекарване на свободното време*)

- Нямам никакви затруднения, когато извършвам обичайните си дейности
- Имам известни затруднения, когато извършвам обичайните си дейности
- Не съм в състояние да извършвам обичайните си дейности

Болки / Неразположения

- Не изпитвам никакви болки или неразположения
- Изпитвам умерени болки или неразположения
- Изпитвам изключително силни болки или неразположения

Тревожност / Депресия

Не съм тревожен/тревожна или депресиран/а

Умерено съм тревожен/тревожна или депресиран/а

Изключително много съм тревожен/тревожна или депресиран/а

За да Ви помогнем да определите доколко добро или лошо е здравословното Ви състояние, сме начертали скала, приличаща на термометър. В горния ѝ край със 100 е означено най-доброто състояние, което можете да си представите, а в долния с 0 - най-лошото.

Моля, отбележете на скалата доколко добро или лошо, според вас, е здравословното Ви състояние днес. За да направите това, моля, прекарайте права от черния правоъгълник по - долу до онази точка на скалата, която показва колко добро или лошо е здравословното Ви състояние днес.

