

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**  
**КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ**

---

**Ръководител Катедра: чл. кор. проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн**

**Д-Р ЕЛЕНА БОРИСЛАВОВА ЧОРБАДЖИЕВА**

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

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

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ**  
**АКАД. ПРОФ. Д-Р ИВАН МИЛАНОВ, ДМН**

**СОФИЯ, 2018**

Дисертационният труд е написан на 185 машинописни страници текст, включващи 39 таблици, 30 фигури и 4 приложения. Библиографският списък съдържа 357 литературни източника, от които 9 на кирилица и 348 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по неврология при Медицински университет – София на 26 юни 2018 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 25.10.2018 г. от 14.00 часа в аудитория на УМБАЛНП “Свети Наум”, пред научно жури в състав:

1. Акад. проф. д-р Иван Миланов, дмн - научен ръководител
2. Доц. д-р Димитър Георгиев, дм
3. Доц. д-р Десислава Богданова, дм
4. Проф. д-р Стефка Янчева, дмн
5. Доц. д-р Иво Райчев, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛНП “Св. Наум”, гр. София.

# СЪДЪРЖАНИЕ

<b>ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ .....</b>	<b>5</b>
<b>ВЪВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ .....</b>	<b>7</b>
1. <i>Цел .....</i>	7
2. <i>Задачи .....</i>	7
<b>II. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ .....</b>	<b>8</b>
1. <i>Клиничен контингент .....</i>	8
2. <i>Методи .....</i>	9
<b>III. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>12</b>
1. <i>Демографски характеристики на трите групи пациенти .....</i>	12
2. <i>Сравнение на ЛКИГ група непосредствено преди започване на инфузионна терапия с контролна група .....</i>	14
3. <i>Сравнение на ЛКИГ група при първи ден на започване на инфузионната терапия (1D baseline) и една година след провежданото лечение (1Y follow-up) .....</i>	18
4. <i>Полиневропатни увреждания, скорост на провеждане по двигателни и сетивни влакна, нива на Вит. В12, фолиева киселина и хомоцистеин .....</i>	25
5. <i>Странични ефекти на лечението с леводопа/ЛКИГ при контролна група и ЛКИГ (българска) .....</i>	34
6. <i>Странични ефекти на ПЕГ системата .....</i>	35
<b>IV. ОБСЪЖДАНЕ .....</b>	<b>36</b>
1. <i>Съпоставка група-контрола .....</i>	36
2. <i>Сравнение на ЛКИГ група при първи ден на започване на лечение с ЛКИГ (1D baseline) и една година след това (1Y follow-up) .....</i>	41
3. <i>Полиневропатни увреждания, нива на Вит. В12, фолиева киселина и хомоцистеин, нервна проводимост, странични ефекти на терапията с ЛКИГ и PEG-системата .....</i>	46
<b>V. ИЗВОДИ .....</b>	<b>51</b>
<b>VI. ПРИНОСИ .....</b>	<b>53</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>55</b>



## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АП	- акционен потенциал
Вит. В1	- витамин Б1
Вит. В6	- витамин Б6
Вит. В12	- витамин Б12
ГЕРБ	- гастроэзофагеална рефлуксна болест
ДМЛ	- дистална моторна латенция
ЕМГ/ЕНГ	- електромиография/ електроневрография
ЛКИГ	- леводопа/карбидопа интестинален гел
ПБ	- Паркинсонова болест
ПЕГ	- перкутанна ендоскопска гастростома
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
DML	- distal motor latency
EQ-5D	- EuroQol questionnaire, 5 dimentions
H&Y scale	- Hoehn and Yahr scale
LED	- леводопа еквивалентна доза
MMSE	- Mini-mental state examination
n.	- nervus
PDQ-39	- Parkinson's disease questionnaire
PEG	- percutaneous endoscopic gastrostomy
TRS	- treatment response scale
UPDRS	- Unified Parkinson's disease rating scale

## 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 България, в частност и терапията с леводопа/карбидопа интестинален гел, до сега не са били обект на изследване. 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 лекуваните се пациенти непрекъснато се увеличава.

# І. 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

## II. 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 Fon 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. Изследваха се стационарно болни, преминали през двете неврологични клиники. 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 (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. Пациентите изпълниха условията на зададените от нас включващи критерии:

#### *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

Исключващи критерии:

- Паркинсон (+) синдром или друга причина за паркинсонова симптоматика
- Наличие на клинично 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 флуктуации 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. 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.

## ***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 флуктуации и дискинезии.

### **2.1.2. Неврологичен статус**

На всички болни е снет 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. Болните бяха изследвани съответно в “on” и “off”- период.

### **2.2. Скали и въпросници**

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

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

2.2.3. Treatment response scale (TRS)- скала за отчитане на терапевтичния отговор

2.2.4. Beck’s depression inventory (BDI)- въпросник за депресия на Beck

2.2.5. Mini mental state examination (MMSE)

2.2.6. Parkinson’s disease questionnaire (PDQ-39)

2.2.7. Въпросник за качество на живот EQ-5D-3L

### **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. 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* и *относителни честоти*
- графично представяне на резултатите - *стълбовидни* и *бокс-плот диаграми*, *секторни диаграми*

2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) или тест на Shapiro-Wilk
3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test)
4. Т-тест при две независими групи (Independent-Samples T-test)
5. Т-тест при две зависими групи (повторни измервания) (Paired Samples T-Test)
6. Непараметричен тест на Friedman
7. Непараметричен тест на Kruskal-Wallis при сравняване на повече от две независими групи
8. Непараметричен тест на Mann-Whitney при сравняване на две независими групи
9. Непараметричен тест на Wilcoxon (Signed Ranks Test) при сравняване на две зависими групи (повторни измервания)
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.

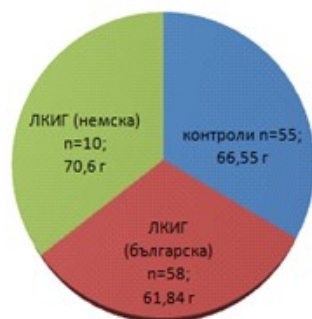
Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha=0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността е по-малка от  $\alpha$ . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

### III. РЕЗУЛТАТИ

#### *1. Демографски характеристики на трите групи пациенти*

##### *1.1. Възраст*

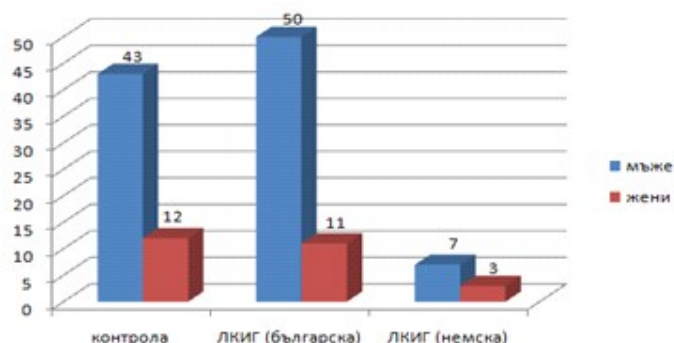
При сравняване на трите групи пациенти- контролна група (55 пациента), ЛКИГ (българска) (58 пациента), ЛКИГ (немска) (10 пациента) се отчита, че средната възраст на започване на лечение при българските пациенти на инфузионна терапия е 61,84 г., в контролната група е 66,55 г., а при немските: 70,60 г. (**Фигура 1**). За българския контингент се получава усреднена стойност от 64 години ( $64,13 \pm 7,64$ ). При провеждане на анализ се отчита статистически значима разлика ( $p=0,001$ ). При немските пациенти има забавяне от 8,76 години (средна възраст  $70,60 \pm 9,56$ ) във времето на започване на терапията ( $p=0,007$ ).



**Фигура 1.** Възрастово разпределение на болните от ЛКИГ групи и контрола

##### *1.2. Пол*

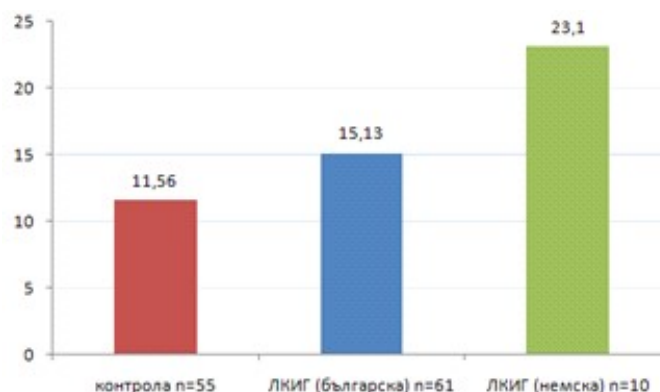
В ЛКИГ (българска) група има 50 мъже и 11 жени, което представлява съответно 82% и 18% от общия сбор от 61 човека. В контролната група са представени 43 пациента от мъжки пол и 12 от женски пол (общо 55), което формира 78,2% и 21,8% от общия сбор пациенти за групата, а в немската група: 7 мъже (70%)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



**Фигура 2.** Полово разпределение на контингента

### 1.3. Продължителност на заболяването

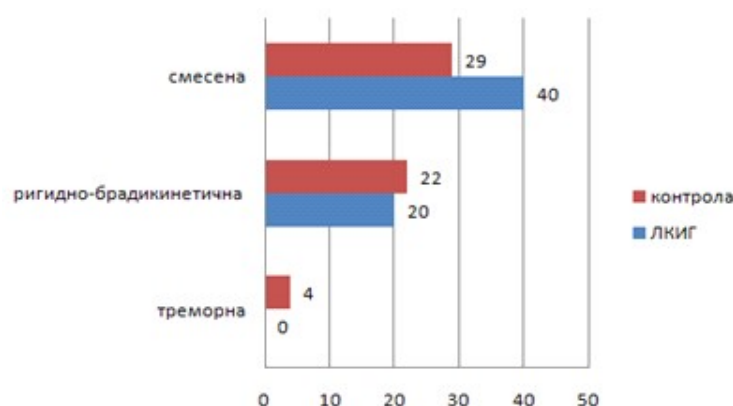
На **фигура 3** е представено разпределението на пациентите от трите групи по отношение продължителност на заболяването. Средната продължителност на заболяването за двете групи български пациенти е около 13 години ( $13,44 \pm 5,22$ ), като диапазонът на развитие на болестта е доста голям (от 6 до 25-26 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 3.** Разпределение по продължителност на заболяването в години

### 1.4. Форми на Паркинсонова болест

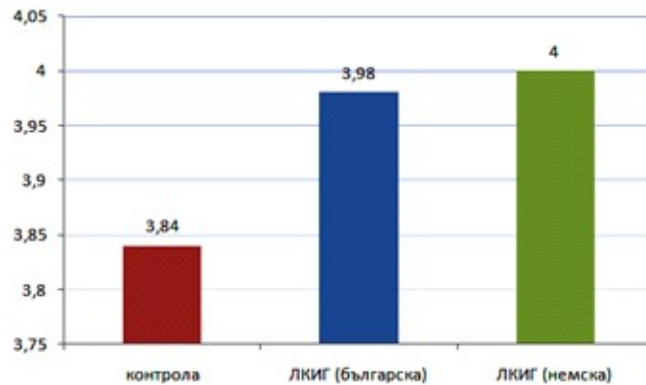
За категоризиране на отделните форми на ПБ е използван тестът на Fisher. От **фигура 4** е видно, че и в двете групи преобладават пациенти със смесена форма на заболяването: 40/29 (ЛКИГ /контрола), следват пациенти с ригидно-брадикинетична форма: 20/22 (ЛКИГ /контрола) и най-малък е броят на болните с чиста треморна форма (само при контролна група).



**Фигура 4.** 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. Най-голям е броят на пациентите в четвърти стадий- общо 56 (94,9%). (**Фигура 5**).



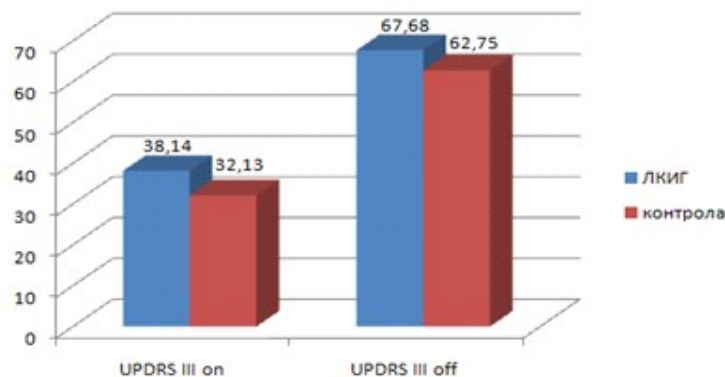
**Фигура 5.** Скала на Hoehn & Yahr

## 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

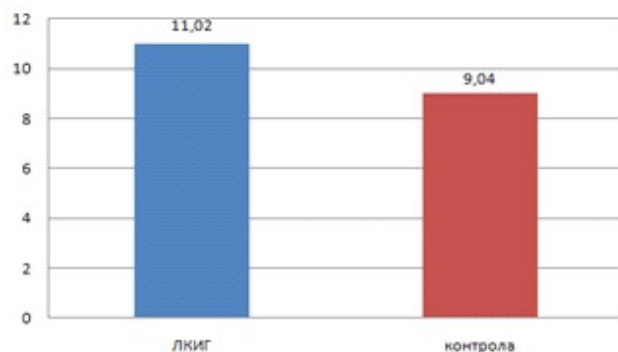
При ЛКИГ групата се отчита по-изразено нарушение на двигателната симптоматика както за “on” ( $38,14 \pm 10,07$ ), така и за “off” периода ( $67,68 \pm 10,63$ ), сравнено с контролната група ( $32,13 \pm 8,65$ ,  $62,75 \pm 10,05$ ) (**Фигура 6**). При двете групи се отбелязва статистически значима разлика 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 6.** Разпределение на пациенти в група/контрола по отношение на UPDRS III on/off

#### 2.1.2. UPDRS IV обща оценка

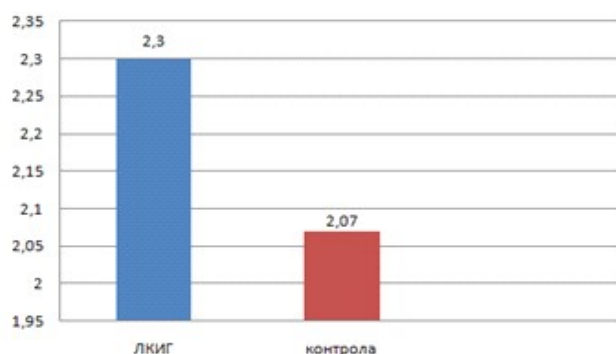
По отношение на четвъртата част на UPDRS скалата, касаеща усложненията от терапията отново се наблюдават оплаквания с по-изразена тежест за ЛКИГ групата ( $11,02 \pm 2,754$ ) сравнено с контролната ( $9,04 \pm 2,372$ ). Отчита се сигнификантна статистическа разлика ( $p < 0,001$ ). Разпределението е представено на **фигура 7**.



**Фигура 7.** Разпределение ЛКИГ група/контрола по обща оценка на UPDRS IV

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

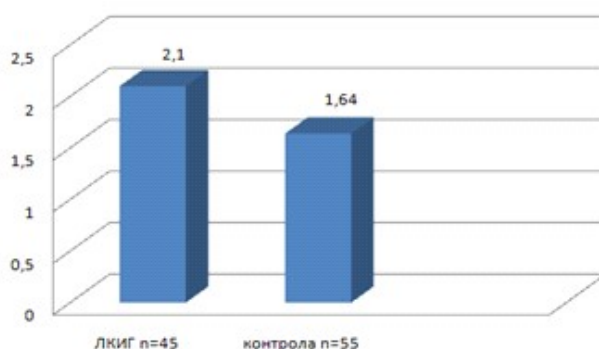
Разпределение, касаещо продължителност на ‘off’- периода е представено на **фигура 8**. Отново се отчита, че в ЛКИГ групата продължителността на “off”- периода е малко по-голяма ( $2,30 \pm 0,53$ ) сравнено с контролната група пациенти ( $2,07 \pm 0,38$ ), като може да заема от 76-100% за будната част на деня при някои болни ( $p=0,011$ ).



**Фигура 8.** 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 9**.



**Фигура 9.** Разпределение по показател продължителност на дискинезиите

## 2.2. Немоторни симптоми

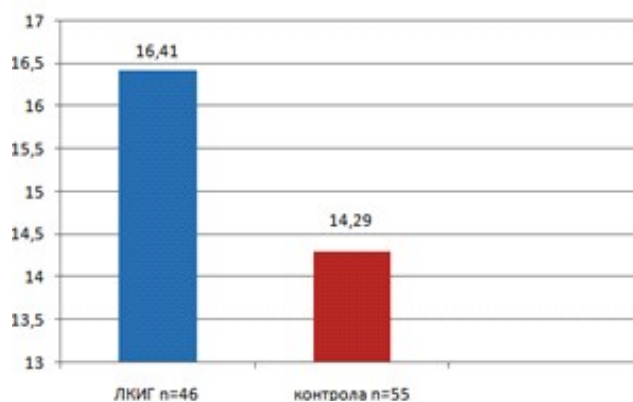
Немоторните симптоми са широко застъпени в двете групи пациенти. Най-често срещаните са депресия, инсомния, констипация, леки когнитивни нарушения, нарушение в контрола на импулсите, синдром на допаминова дисрегулация, ортостатична хипотония и болкови синдроми (**Фигура 10**). За контролната група с най-голяма тежест е изявена инсомния (80%), следвана от болковите синдроми (43,6%). В ЛКИГ групата най-проявена е инсомния (88,9%), следвана от констипация (21,3%) и болкови синдроми (19,7%). При съпоставка се отчита статистически значима разлика ( $p=0,008$ ) единствено при болковите синдроми.



**Фигура 10.** 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 11**.



**Фигура 11.** 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 1**.

**Таблица 1.** 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
	Дуодоба (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 2.** Разпределение на пациенти от контролна група и ЛКИГ група по показател “безсъние”

Безсъние	Статистика	Група		Общо	$\chi^2$	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 12**) 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” ( $68,38 \pm 6,77$ )( $57,05 \pm 15,26$ )( $p=0,018$ ).



**Фигура 12.** 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 13). 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 ( $65,98 \pm 11,48$ ).



**Фигура 13.** Въпросник PDQ-39, ЛКИГ група. PDQ-39 SI (Summary index, общ индекс)

### 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 3** 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 3.** 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	

#### 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 4**). 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.

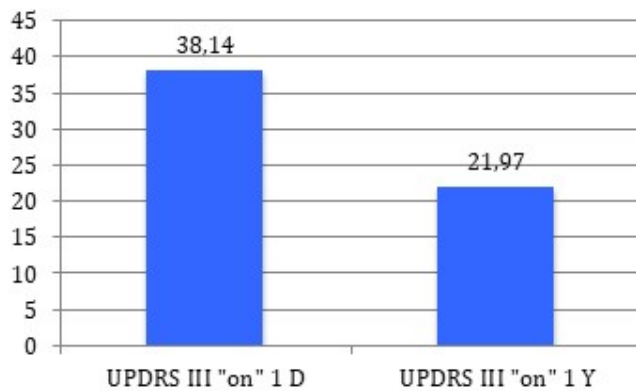
**Таблица 4.** Сутрешна, продължителна и екстра дози при български пациенти на лечение с ЛКИГ

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

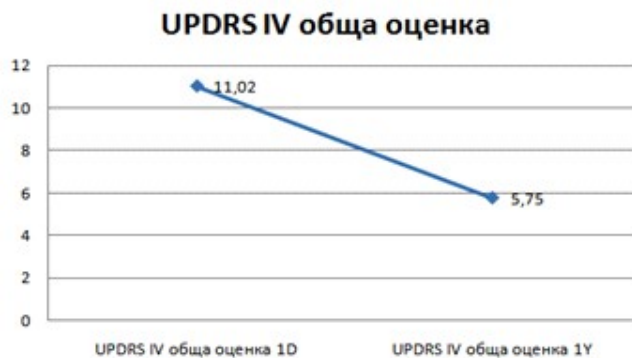
При съпоставка на двигателната активност непосредствено след започване на терапия с ЛКИГ и една година след това, се открива значима статистическа разлика в показателя ( $p<0,001$ ). Средната оценка на периода в началото на лечението е  $38,14 \pm 10,07$ , а една година след това-  $21,97 \pm 6,23$ .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



**Фигура 14.** Стойности на UPDRS III “on” след 1 година лечение

### 3.2.2. UPDRS IV обща оценка

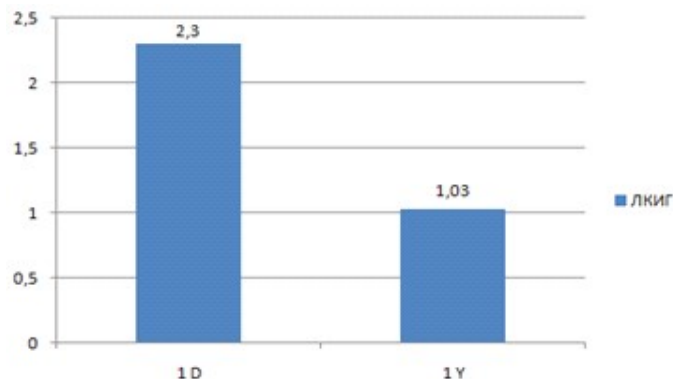
Открива се статистически значима разлика в общата оценка на UPDRS IV ( $5,75 \pm 1,75$ ) ( $p < 0,001$ ). Една година след започване на ЛКИГ терапията се наблюдава 49,5% подобрене по отношение на неволевите движения, тежестта и продължителността на “off” периода и някои немоторни симптоми. Това е представено на **фигура 15**.



**Фигура 15.** Намаляване на стойността на UPDRS IV обща оценка една година след лечение с ЛКИГ

### 3.2.3. UPDRS IV продължителност на “off” периода

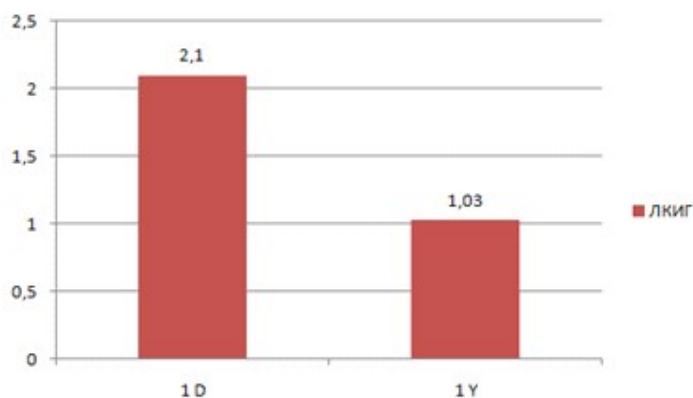
Ако се изчисли отделно само продължителността на “off” периода, отново се намира статистически значима разлика в изследвания показател ( $p < 0,001$ ) при средна стойност  $1,03 \pm 0,18$  (едногодишен период). Отчита се 55,2% намаляване на “off” периода на първата година след лечението (**Фигура 16**).



**Фигура 16.** 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 17**).



**Фигура 17.** Разпределение по показател “продължителност на дискинезиите”

### 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 5**.

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 6**).

**Таблица 5.** Корелация между LED и UPDRS III и IV

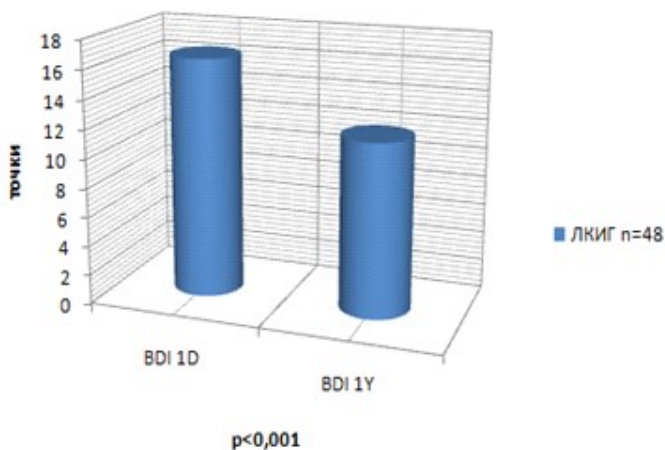
ЛКИГ		UPDRS III-on (1 D)	UPDRS-III off (1 D)	UPDRS IV обща оценка (1 D)	UPDRS IV off продължителност (1 D)	UPDRS IV продължителност на дискинезиите (1 D)
Леводопа еквивалентна доза (mg) преди Д	R	0,137	0,190	0,168	-0,065	0,296
	p	0,292	0,142	0,196	0,618	0,020

**Таблица 6.** 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 18**).



**Фигура 18.** Въпросник за депресия на Беск- представени са резултати в началото и 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 7.** 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 ( $p=0,018$ ).

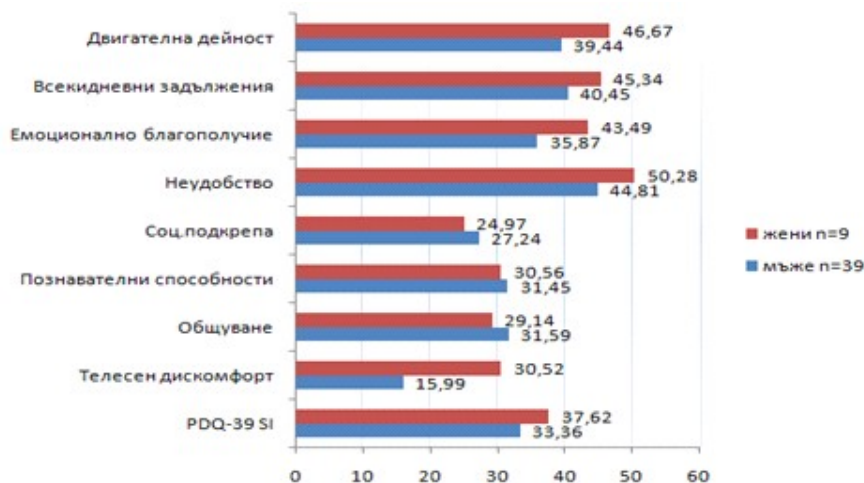
При подкатегория “всекидневни задължения” отново се открива статистически значима разлика между мъже и жени една година след провежданото лечение ( $p=0,046$ ). Съпоставено с отговорите на въпросника отпреди една година, се отчита 38% подобрене при мъжете ( $40,45\pm 6,32$ ) и 35% при жените ( $45,34\pm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

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 в началото на лечението и една година след това са отразени на **фигури 13 и 19**.



**Фигура 19.** Разпределение по пол на подкатегиите 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 8**).

**Таблица 8.** Съпоставка мъже/жени (EQ-5D) 1 година след лечение с ЛКИГ

Група			Мъже	Жени	Общо	p
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- “има 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 9**.

**Таблица 9.** 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 провежданата 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 в **таблица 10**.

**Таблица 10.** 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 никакво увреждане (**Таблица 11**).

**Таблица 11.** Полиневропатни увреждания при група и контрола

ЕНГ 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 20**.



**Фигура 20.** Полиневропатни увреди една година след терапия с ЛКИГ  
ДВ- двигателни влакна; СВ- сетивни влакна; СДВ- сетивни и двигателни влакна

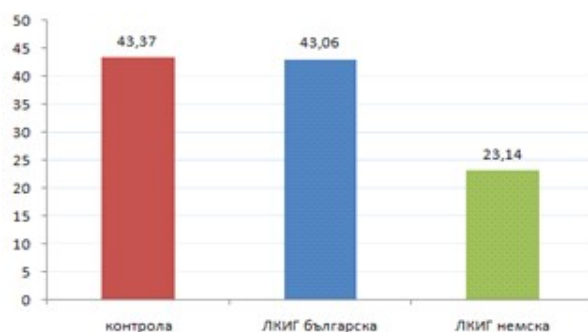
#### 4.2. Нервна проводимост

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).

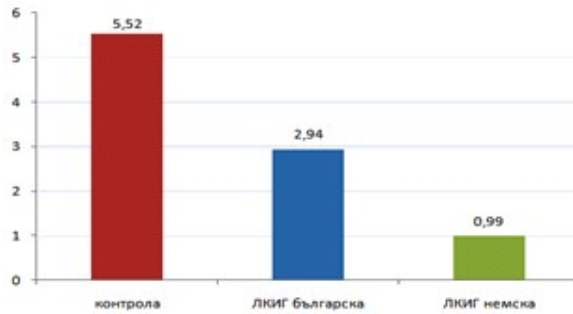
##### • *n. peroneus*

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 21**). Статистическа разлика се намира и при изследване на амплитудата на АП 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 22**).



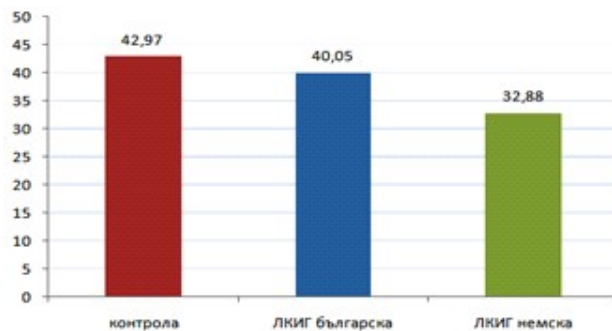
**Фигура 21.** Скорост на провеждане по двигателни влакна на *n. peroneus*  
\* Норма  $>42$  m/s



**Фигура 22.** Амплитуда на АП на двигателните влакна на n. peroneus  
\* Норма >3,5 mV

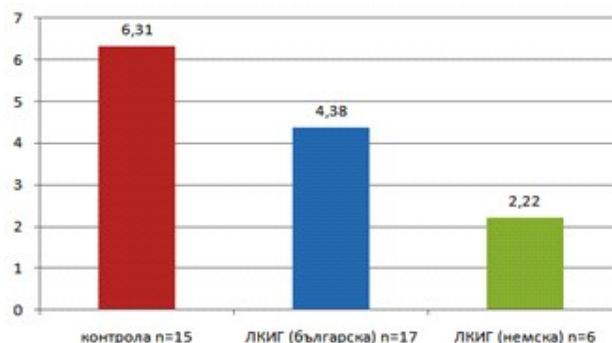
- n. tibialis

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 23).



**Фигура 23.** Скорост на провеждане по двигателни влакна на n. tibialis  
\* Норма >42 m/s

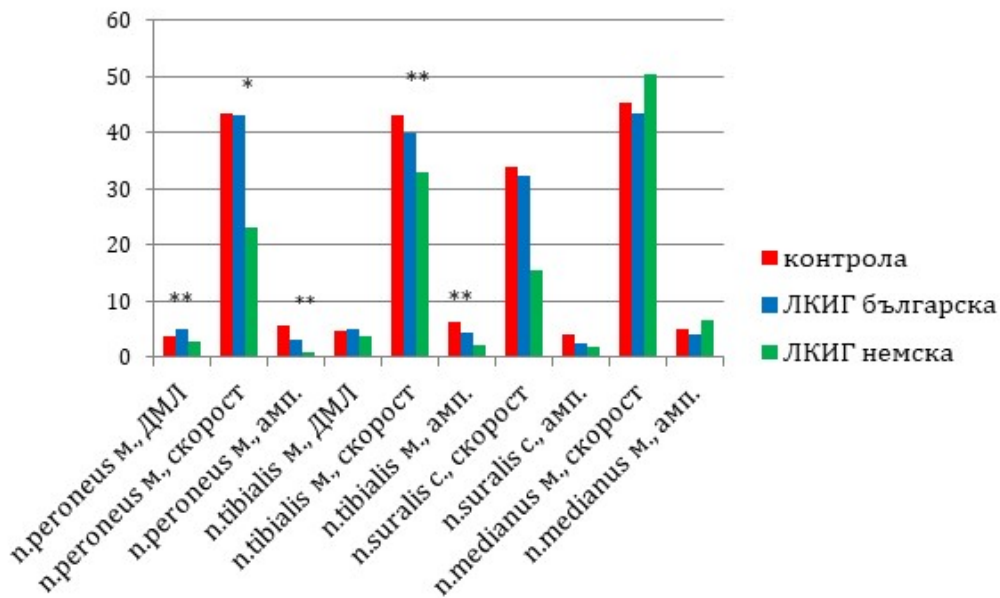
При съпоставка на амплитудата на АП на двигателните влакна, отново се открива статистически значима разлика ( $p=0,044$ ): в контролната група средната стойност на амплитудата е в норма ( $6,31 \pm 3,58$ ), в българската група е малко под нормата ( $4,38 \pm 3,85$ ), а при немските пациенти е двукратно намалена ( $2,22 \pm 1,93$ )(Фигура 24).



**Фигура 24.** Амплитуда на АП 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 25**.



**Фигура 25.** Нервна проводимост при ЛКИГ и контролна група  
\*  $p < 0,02$  \*\*  $p < 0,004$

- 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 АП на същия нерв ( $p=0,020$ ).
  - 2) Между първа и трета група се отчита сигнификантна разлика в показатели скорост на провеждане и амплитуда на АП 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 АП 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 АП 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 12**.

**Таблица 12.** 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±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 13**.

**Таблица 13.** 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  $\mu\text{mol/l}$ . Средната стойност при българските пациенти е  $27,31 \pm 10,3 \mu\text{mol/l}$ , а при немските-  $73,31 \pm 106,74 \mu\text{mol/l}$ . 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 14).

**Таблица 14.** 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 $\mu\text{mol/l}$ )	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 15).

**Таблица 15.** 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 16).

**Таблица 16.** 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 17)

**Таблица 17.** 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

#### 4.5. 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 АП. Данните са обобщени в **таблица 18**.

**Таблица 18.** 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)
n. peroneus моторен, ДМЛ (ms) (<7.0 ms)	R	-0,217	-0,076	0,445
	p	0,437	0,738	0,317
n. peroneus моторен, скорост (m/s) (>42 m/s)	R	0,089	-0,160	0,593
	p	0,754	0,465	0,161
n. peroneus моторен, амплитуда (mV) (>3,5 mV)	R	-0,123	0,160	0,704
	p	0,663	0,489	0,077
n. tibialis моторен, ДМЛ (<7 ms)	R	0,268	-0,087	0,559
	p	0,334	0,740	0,249
n. tibialis моторен, скорост (>42 m/s)	R	-0,022	0,345	0,314
	p	0,939	0,176	0,544
n. tibialis моторен, амплитуда (>5 mV)	R	-0,336	-0,007	-0,771
	p	0,221	0,978	0,072
n. suralis сетивен, скорост (>40 m/s)	R	0,094	-0,012	0,089
	p	0,738	0,963	0,849
n. suralis сетивен, амплитуда (>3 ms)	R	-0,009	0,305	-0,089
	p	0,974	0,233	0,849
n. medianus моторен, скорост (>46 m/s)	R	0,047	0,254	-0,791
	p	0,868	0,362	0,111
n. 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 19).

**Таблица 19.** 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 20**.

**Таблица 20.** Корелация на настояща ЛКИГ доза с нива на Вит. В12, ФК и хомоцистеин при български пациенти

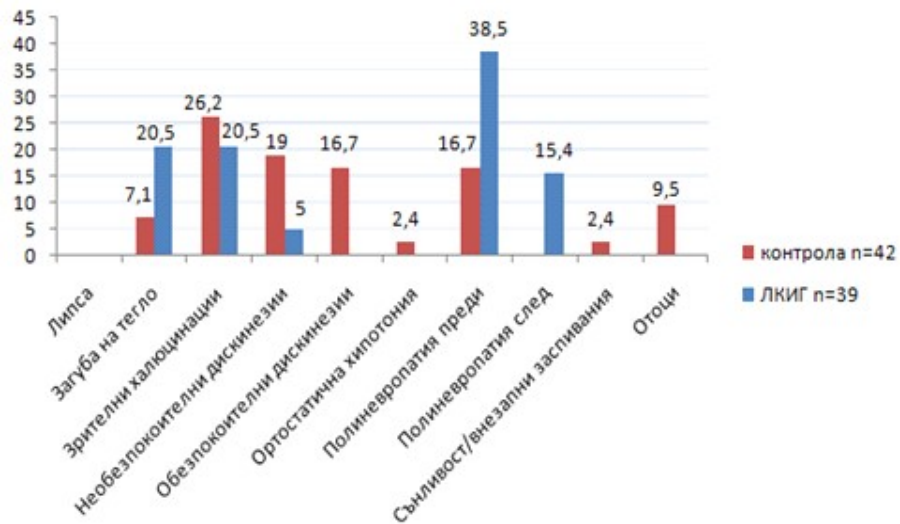
ЛКИГ (българска)		Вит. В12 (1 Y) (246-911 pg/ml)	ФК (1 Y) (>5 ng/ml)	Хомоцистеин (<15 umol/l)
Настояща доза с леводопа (mg)	R	-0,157	0,026	0,067
	p	0,496	0,906	0,761

## 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%).

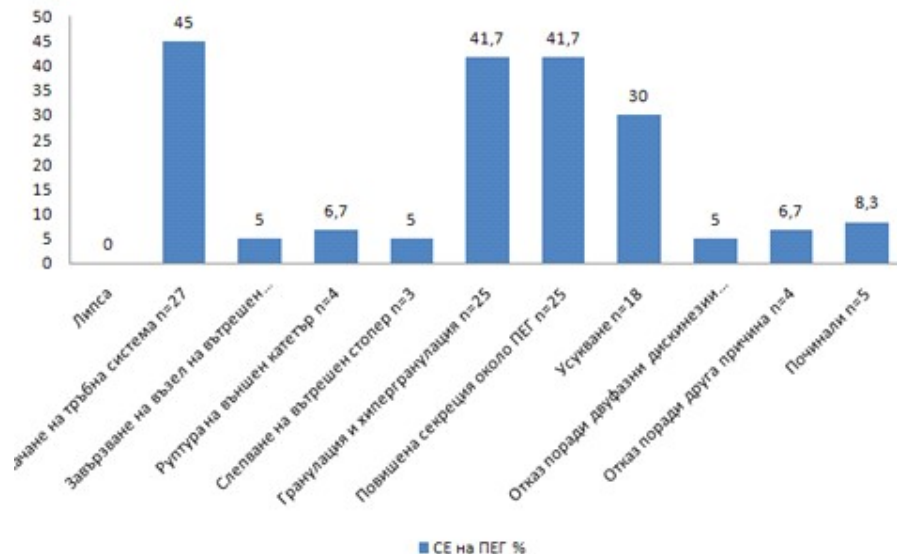
В ЛКИГ групата най-изявени са полиневропатните оплаквания (53,9%), следвани от загуба на тегло (20,5%) и зрителни халюцинации (20,5%). Значително е намалял делът на пациентите с изразени дискинезии (5,1%). Данните са представени на **фигура 26**.



**Фигура 26.** 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 27.**



**Фигура 27.** Странични ефекти на РЕГ- системата

## IV. 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 флуктуации, 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. 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 (средно 15 години за българската популация). Именно тогава се появяват двигателните и немоторни флуктуации, 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 флуктуации 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 понататъшния 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 импулсия 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, Zibetti 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 патоанатомичен аспект е установена невронална загуба в locus coeruleus и норадренергичен дефицит, които могат да увеличат 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 Kritzinger (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. Депресираните 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 пациентите 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. 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 критерий 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 ексекютивни 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. 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). По подобие на световните автори ние 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-същественният 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. 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±14,67), сравнено с мъжете от същата група (46,87±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. 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 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.

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.

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.

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 флукуации, 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 флукуации, 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 флукуации 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% редукция 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 Timprka 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 в 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 Loriani от 2016 г. Santos-Garcia отбелязва до 90% подобрене 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 Timпка (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 флуктуации 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. 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 редуция 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. 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 флуктуации, което е най-същественят 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. 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 флукутации, 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.

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 флукуации, 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 полиневропатните увреждания и нивата на витамини и хомоцистеин все още е повод за дискусия сред повечето изследователи. Повечето от тях 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 полиневритни 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 umol/l.

При всички пациенти с полиневропатни увреди на лечение с ЛКИГ, както и при тези от контролната група, препоръчавме 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 прегледани и да се проведат редица изследвания. Голяма част от пациентите с ПБ имат полиневропатни 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 РЕГ-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 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%). 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 РЕГ- 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 РЕГ-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 гранулация (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.

## V. 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 полиневритни 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 полиневритните 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 PEG- системата свързани с трайни нарушения на здравословното състояние или водещи до смърт.

## **VI. 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.

## 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., Захаријева, 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., Chorbadzhieva 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) Loens, S., Chorbadzhieva, 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)

## SUMMARY

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is a progressive and neurodegenerative disease, which is debilitating for patients, harmful for the personal and social aspects of a patient's life and causes negative psychological effects. The disease is of a great social significance. It is estimated that globally, about 6.000.000 people suffer from PD. Taking into consideration that the population of Bulgaria is about 7.500.000, the indicative number of sick people must be about 12.000-13.000. This number increases linearly each year due to aging of the population, better admission to specialists and better information about the disease. About 1200-1300 people in Bulgaria must be in the late stages of PD. Scarce epidemiological data exist in our country and the condition is not very familiar to many physicians.

In the late stages of PD, medications are less effective than in the earlier stages of the disease, there are numerous side effects, which restrict their effective use. To help of patients and their relatives, there is one innovative, but approved method of treatment for late PD with levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG).

**Objective:** To evaluate the efficacy of levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) on parkinson symptoms, motor fluctuations, dyskinesias and quality of life in patients with late Parkinson's disease (PD), as well to give an answer to the question about the association between polyneuropathy and vitamin levels.

**Background:** LCIG is a special gel formulation for a continuous delivery into the small intestine via a percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Levodopa is delivered constantly each hour for a 16-hours' infusion, which provides a stable plasma concentration, compared to oral treatment. This delivery resembles the normal physiological stimulation of nigrostriatal receptors which leads to a reduction of motor fluctuations.

**Methods:** The observation is retrospectively, we analyzed data from 61 patients with late PD discharged from the Movement disorders department of MHATNP "St.Naum" and University hospital "Alexandrovska" from 2009 to 2016, as well as 10 German patients from Medical University in Hannover, Germany. The Bulgarian cohort represents 50 males and 11 females at the age of 61,84 ( $\pm 7,38$  SD) while starting LCIG treatment. We have a second control group of 55 patients with late PD and conventional therapy. We studied the clinical history, performed thorough neurological evaluation and used several scales and questionnaires such as Unified Parkinson's disease Rating Scale Part III and IV (UPDRS), Hoehn&Yahr scale, Beck's depression inventory (BDI), Mini-mental state examination (MMSE), Treatment response scale (TRS), questionnaires for quality of life: PDQ-39, EQ-5D-3L, levodopa equivalent dose (LED), electrophysiological and laboratory methods.

**Results:** We compared the patients on the 1-st day (1D) of starting LCIG and one year after starting the treatment (follow-up 12M). We reported significant improvement of motor fluctuations and parkinson symptoms one year after starting LCIG: increasing the duration of UPDRS III "on" by 42,4%, reduction of UPDRS IV "off" duration by 55,2% and improvement in UPDRS IV dyskinesia severity by 51%. We valued a slight increase of LED. There was a signifi-

cant improvement of quality of life of all the patients verified by all of the domains of PDQ-39. Levels of Cobalamin and Folate were low on 1D and the follow-up 12M within the low range. Homocysteine levels were elevated about two times without a significant correlation to vitamin levels but with a significant correlation to the conducton of n. peroneus. The lower the vitamin levels were, the higher the homocysteine levels were. 25% of the group had a motor axonal and 16,7% had a demyelinating polyneuropathy which was more pronounced on follow-up 12M. Polyneuropathy may correspond to the low vitamin levels and elevated homocysteine level, malabsorption syndrome, levodopa metabolism, infection with H. pylori, body mass index but there is no certain answer and the topic is still under debate. There are no serious adverse effects of the treatment or the PEG- system.

**Conclusions:** Late stages of PD are very debilitating for the patients. They need constant care by relatives, the conventional oral medications are not so effective and we can report many adverse effects. That's why we recommend treatment with LCIG in the form of a continuous intestinal delivery via a portable pump for the advanced and late stages of the disease. We observed a significant improvement of Parkinson symptoms, motor fluctuations, dyskinesias and quality of life of all the PD patients under LCIG treatment. Levodopa treatment correlates with decreasing of Cobalamin and Folates and elevation of homocysteine with slightly prevalence for LCIG and a manifestation of polyneuropathy.