

РЕЦЕНЗИЯ

на доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, дм, външен член за МУ – София,
пенсиониран преподавател > 5 години от АС на МФ при МУ – София

ОТНОСНО: представения за защита дисертационен труд на д-р Любина Рачева Тодорова на тема „Фармакологично повлияване на болката – експериментални, клинични и регулаторни проучвания” по докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)”, професионално направление „7.1. Медицина” и област на висше образование „7. Здравеопазване и спорт”.

I. ПРОЦЕДУРНИ ВЪПРОСИ

Настоящата процедура е свързана със защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“. Тя е съобразена с чл. 4 ал. 2 от Закона за развитие на академичния състав в Република България, чл. 2 ал. 2 от Правилника за прилагане на този Закон и чл. 5 ал. 2 във връзка с чл. 73 ал. 2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и и заповед № РКЗ6 – 2769/15.12.2017 г. на Ректора на МУ – София проф. д-р. Виктор Златков, дм.

Д-р Любина Рачева Тодорова е задочен докторант към Катедрата по фармакология и токсикология при Медицински факултет на МУ – София. Нейни научни ръководители са проф. д-р Славина Сурчева, дм от същата Катедра и проф. д-р Димитър Масларов, дм и началник на неврологична клиника към Първа многопрофилна болница за активно лечение – София. Научен консултант е чл. кор. проф. д-р Мила Власковска, дмн.

Д-р Л. Тодорова е положила успешно необходимите изпити. Тя е представила в срок всички необходими документи в принтиран и електронен вид. Структурата на рецензирания научен труд и на автореферата са съобразени със законовите изисквания.

II. ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ И КАЧЕСТВА

Д-р Л. Тодорова е родена през 1967 г. в гр. Ямбол. Средното си образование завършва в родния си град (1985 г.), а висшето – хуманна медицина във ВМИ гр. Стара Загора (1991 г.). През периода от 1991 до 1999 г. вкл. е ординатор във вътрешно отделение на окръжната болница в гр. Ямбол. През 1997 г. придобива специалност по вътрешни болести, а през 2000 г. – по клинична хематология. Специализирала е във ФРГ (през

юни и юли, 2002 г.) и САЩ (м. ноември – декември, 2003 г.). От 2000 г. работи в ИАЛ.

Д-р Л. Тодорова притежава много добри аналитични, компютърни и комуникативни умения, вкл. работа в екип. Усвоила е редица фармакологични, клинично-лабораторни, биостатистични и други методи, а също работа със специализирана научно-изследователска апаратура с програмно осигуряване. Владее добре говоримо и писмено английски и френски език, което ѝ позволява да борави бързо и лесно с научна литература.

III. НАУКО-МЕТРИЧЕН АНАЛИЗ

Настоящият труд е написан върху 156 стандартни страници формат А4, от които: съдържание – 2 стр., използвани съкращения – 3 стр., въведение – 3 стр., литературен обзор – 62 стр., цел и задачи – 2 стр., материал и методи – 11 стр., анализ на получените резултати – 45 стр., обсъждане на резултатите – 6 стр., обобщение – 3 стр., изводи – 1 стр., приноси – 3 стр., публикации и участия в научни форуми – 2 стр., библиография – 7 стр. Литературната справка обхваща 127 източника (преобладаващата част през последните 10 г.), от които 109 на латиница и 18 на кирилица. Библиографията включва още над 75 КХП, а също и листовки, предназначени за пациента. Дисертационният труд е онагледен с 24 таблици и 42 фигури (повечето цветни). Той се чете без затруднения, ясен и аналитичен е.

Собствените изследвания, свързани с дисертационната тема, са отразени в 9 статии, отпечатани през последните 5 г. Пет тях са публикувани през последните 3 г., а две – през 2017 г. Пет от всички статии са отпечатани в сп. "*Наука фармакология*", една в Сборник на конференция с международно участие (2013) и две в чуждестранни реферативни списания – *Biotechnology & Biotechnological Equipment* (2017) и *Pharmacia* (2017). Първата от последните две статии е с **IF 1,5**. В шест от статиите д-р Л. Тодорова е първи автор и в една (тази с IF) втори. Тя участва в два научни форума у нас с по едно съобщение. В една от двете изяви е първи автор.

IV. АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА

Болката е неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с тъканно увреждане. Тя е сред най-честите симптоми, поради който пациентите посещават лекаря. За нейното облекчение и лечение се използват *лекарства от различни групи – аналгетици, противовъзпалителни средства, някои антидепресанти и антиконвулсанти, анестетици, спазмолитици, централно действащи миорелаксанти, органични нитрати, адюванти средства (анксиолитици, невролептици, някои фитопродукти, невротропни витамини – B₁, B₆, B₁₂), както и редица*

нефармакологични методи (хирургични, физични, биофизични), *методи на алтернативната медицина* (например акупунктура) и др.

Изследванията върху различните видове болка, тяхната етиопатогенеза, методите и средствата за нейното овладяване постоянно нарастват. Само у нас през последните 6 г. са защитени 7 дисертации за придобиване на ОНС „Доктор“, третиращи болката от различна гледна точка: Янев (2011, София); Радева (2012, София); Тодорова (2013, София); Дончева (2016, Пловдив); Пенчева (2016, София); Радев (2017, Ст. Загора); Маринов (2017, София), през 2016 г. излезе от печат монография с автори Янев и Власковска "*Механизми на болката. Основи на персонализирана фармакотерапия*".

Всичко това прави темата на рецензирания труд изключително актуална. Нейната точна формулировка очертава ясно *границите на комплексните експериментално-фармакологични, клинично-фармакологични и фармацевтично-регулаторни проучвания за повлияване на различни видове болка и преди всичко на невропатичната болка*.

V. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Обзорът обхваща около 30,66% от обема на представения труд. В него се дискутират предимствата и недостатъците в класификацията на различните видове болка според тяхната продължителност и патогенеза. С разбиране и впечатляваща вещина на молекулярно равнище се разглеждат различни мозъчни структури, нервни пътища, ноцицептори и невротрансмитери, участващи в алгогенезата, подходящо онагледени с цветни фигури. Специално се акцентира върху епидемиологията, етиологията и патогенезата на острата и хроничната невропатична болка.

Описани са съвременни фармакодинамични и токсикодинамични механизми на действие на най-често използваните лекарства за *лечение на ноцицептивната болка* – парацетамол, НСПВС (селективни и неселективни СОХ инхибитори), опиоидни аналгетици.

Задълбочено се обсъжда **фармакотерапията на невропатичната болка**, при която сравнително добри резултати са постигнати, с някои предимно трициклични антидепресанти (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, нортриптилин) и определени антиконвулсанти (габапентин, прегабалин, карбамазепин, ламотрижин). Привеждат се и се дискутират данни от няколко мултицентрични клинични изпитвания. Отбелязва се, че като се вземат под внимание одобрените от СЗО показания за приложение на трицикличните антидепресанти и техните НЛР, приложението им при невропатична болка е всъщност *off-label* индикация.

Специално внимание е отделено на *новите подходи в овладяване на невропатичната болка*, включващи генна терапия с herpes simplex вирусен вектор за доставяне на човешки ген за проенкефалини и стимулиране биосинтеза на опиоидни пептиди; клетъчно базирана терапия, целяща осовобождаване на антиноцицептивни ендогенни вещества (ГАМК, 5-НТ) в близост до гръбначно-мозъчното увреждане; терапия с *биопродукти* (G-CSF и стволково-клетъчна терапия).

В раздел 5 на обзора се дискутират от една страна особеностите предимно в кинетиката на лекарствата в старческа възраст и от друга страна овладяването на невропатичната болка, която е най-честа в тази възраст.

В последния 6-ти раздел на обзора се обсъждат принципите на фармацевтична лекарствена регулация, отнасящи се до конвенционални продукти и до съвременни методи на лечение. Подчертава се, че слабото място във фармацевтичната регулация на лекарствените продукти е ниският процент клинични изпитвания сред пациенти в старческа възраст (ПСВ), които всъщност са най-големите ползватели на лекарства.

VI. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Д-р Тодорова си поставя **ясно формулирана цел**: да изследва отношението между терапевтичната ефективност и риска от използване на някои антиконвулсанти при различни типове невропатична болка с оглед на неговото оптимизиране. Специфична нейна цел е също оценката на сегашното състояние на разрешените за употреба у нас лекарства, прилагани за овладяване на невропатична болка, и доколко те отговарят на препоръките на СЗО за приложението им при ПНВ (пациенти в напреднала възраст) и ПСВ. Задачите са адекватни на поставените цели и предвиждат:

- изследване на ефективността на гамапентиноидите габапентин и пентагабаин върху различни експериментални модели невропатична болка на плъхове;
- клинично-фармакологично проследяване на ефективността и НЛР при употреба на габапентиноиди при пациенти с диабетична полиневропатия;
- преглед на одобрените терапевтични показания на лекарствата, препоръчвани от различни международни организации и клинични ръководства, за лечение на невропатична болка и хармонизиране на информацията с тази на референтния препарат;
- проследяване дали в КХП и листовките предназначени за пациента е включена актуална информация за дозовите режими, начина на приложение, а също предупреждения и предпазни мерки при използване на такива лекарства от ПНВ и ПСВ.

Експерименталните фармакологични изследвания са проведени върху бели мъжки полово зрели плъхове линия Wistar с т.м. 200 до 220 g. Създадени са модел на невропатична болка посредством хронично увреждане на седалищния нерв чрез хроничното му притискане и модел на захарен диабет (ЗД), предизвикан с антибиотика стрептозотоцин (отличаваш се с изключително висока токсичност за инсулин-продуциращите бета клетки на панкреаса, показан за химиотерапия на метастатичен рак на островния апарат на задстомашната жлеза).

Препаратите габапентин и прегабалин са прилагани перорално съответно в дози 60 и 30 mg/kg т.м. Алодинамичните прояви са отчитани с определяне прага на отръпване на увредената лапка, plantar heat test с

инфрачервена светлина при използване апарат Hargreaves на Ugo Basile и т.нар. incipitance test (също с използване на специален апарат на Ugo Basile), при който се отчита разпределението на тежестта на тялото върху задните крайници.

Дизайнът на клиничните изследвания е описан подробно. Те са проведени при 62 пациента със ЗД тип 1 и също толкова с тип 2 с доказана болезнена полиневропатия на долните крайници с давност повече от 12 мес. и интензивност по визуално аналоговата скала > 40 mm. Последното изисква хоспитализация на болните и лечение с гамапентиноиди. В проучването участват пациенти на възраст от 28 до 84 г. от двата пола в съотношение 1:1. На пациентите не са прилагани НСПВС, опиоиди, анксиолитици. Те са разделени на две групи – група А, третирани с габапентин и група В – с прегабалин. Общата продължителност на проучването е 28 седмици. През първата седмица е извършен предварителен скрининг, в следващите 21 дни е титрирана дозата на изследваните препарати, които след това са прилагани на всеки пациент в продължение на 24 седмици. Спазени са *правилата на GCP* за титриране на ДД. *Спазени са също етичните правила за работа както с хора, така и с опитни животни.*

Биостатистическият анализ е широкомащабен. Той включва дескриптивна биостатистика, тестове за различие, дисперсионен и корелационен анализ, анализ на честотите. Резултатите са визуализирани посредством графичното им представяне при използване на подходящ софтуер.

Извършен е също прецизен систематичен литературен преглед на КХП и предназначенията за пациента листовка с оглед идентифициране на съответствията, респ. пропуските в информацията на лекарствените продукти.

VII. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Резултатите показват, че гамапентиноидите намаляват повишената тактилна и топлинна чувствителност при опитните животни. Получените терапевтични ефекти с хронично увреждане на седалищния нерв и със стрептозотоцин-предизвиканата диабетична невропатия са сравними. Както при предклиничните, така също и при клиничните изследвания двата гамапентиноида – габапентин и прегабалин, имат много добър профил на безопасност и ефективно облекчават невропатичната болка ($p < 0,001$).

От края на първия до средата на шестия месец от тяхното приложение габапентинът и прегабалинът имат близка ефективност по отношение облекчаването на невропатичната болка, но от края на шестия месец разликата става съществена. При дългосрочно перорално приложение препаратът прегабалин показва по-силен и по-продължителен терапевтичен ефект в сравнение с габапентин ($p < 0,05$). Не е установена зависимост на терапевтичната ефективност на изследваните продукти, свързана с интензитета на болката, пола, възрастта и типовете ЗД.

Установено е, че документацията (респ. КХП) на гамапентиноидните продукти съгласно Закона за лекарствата и аптеките (1995) към момента

на проведеното изследване не отговаря на съвременните фармацевтични регулаторни изисквания, особено по отношение на ПНВ и тези в старческа възраст, чиито брой все повече се увеличава. Изтъква се необходимостта от инициране на процедура за осъвременяване и хармонизиране на КХП, използвани за овладяване на различни видове болка, разрешени за употреба преди 2007 г.

Получените при експериментите резултати са коректно представени и онагледени. На повечето фигури и таблици са показани стандартната грешка и отклонение. При анализа и тяхното обсъждане д-р Л. Тодорова сравнява и съпоставя умело и рационално своите резултати с тези на редица водещи чуждестранни изследователи в съответната област. Основната експериментална и писмена дейност по осъществяване на дисертационния труд е извършена самосто-ятелно от д-р Л. Тодорова.

VIII. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

Изводите са формулирани ясно. Те обобщават постигнатите резултати. Приносите имат експериментално-фармакологичен и клинично-фармакологичен характер. Повечето от тях са оригинални. Важно клинично-приложно значение имат направените препоръки за въвеждане на нов подход при оценката на лекарствените продукти с определяне на конкретни изисквания към тях по отношение употребата им при хора в старческа възраст. Подчертва, че необходимо да се иницира процедура за цялостна актуализация и пълна хармонизация на КХП и на листовката преданачена за пациента на лекарствените продукти, разрешени за употреба преди 2007 г. Следва да се разработи и прилага специална процедура от експертна научна група, която да оценява, актуализира и одобрява *специфични off-label терапии*.

IX. АВТОРЕФЕРАТ

Аторефератът отразява вярно същността на дисертационния труд. Той е принтиран на 60 страници. Онагледен е с 27 фигури и 14 таблици. Негов плюс е фактът, че завършва с тристранично информативно *резюме на английски език*.

X. КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ И ПРЕПОРЪКИ

При апробиране на настоящия дисертационен труд през м. декември 2017 г. в своя положителен отзив направих критични бележки и препоръки, отнасящи се до оформяне на дисертационния труд съгласно конкретните изискванията на "Приложение 2", включване в обзора допълнително на български изследователи, работили по овладяване на болката (*Яръков и*

съавт., 1981; Бакрачева, 1997; Власковска и съавт., 1989; Миланов, 2016; Янев, 2011; Янев, Власковска, 2016; Цакова, 2016; Маринов, 2017 и др.).

С удоволетворение констатирам, че повечето от бележките и препоръките са творчески осмислени и съобразени, независимо от това, че те имат предимно формален, а не съдържателен характер и с нищо не намаляват научната стойност, приноси и достойнства на представения за защита труд.

XI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(1) Темата на научния труд е значима и актуална. Целта е формулирана точно, а задачите са адекватно подбрани и прецизно изпълнени. Резултатите са коректно описани, анализирани и дискутирани. Изводите и научните приноси имат оригинален експериментално-фармакологичен и клинично-фармакологичен характер.

(2) Д-р Любина Тодорова е усвоила редица фармакологични, клинично-лабораторни, биостатистични и други методи, а също работа със специализирана научно-изследователска апаратура с програмно осигуряване. Основната част от проведените изследвания и писмената теза са нейна собствена разработка.

(3) Представеният за защита дисертационен труд на **д-р Любина Рачева Тодорова** „Фармакологично повлияване на болката – експериментални, клинични и регулаторни проучвания” покрива напълно качествените и количествените критерии на ЗРАС за придобиване на ОНС „Доктор” в област на висше образование „7. Здравеопазване и спорт”, професионално направление „7.1. Медицина” и научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)”. Затова убедено апелирам към почитаемите членове на научното жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Л. Тодорова ОНС „Доктор“.

София, 05.02.2018 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:



(Доц. д-р Ив. Ламбев, дм)