Медицински университет – София, Медицински факултет
Катедра по фармакология и токсикология
ул. „Здраве" № 2, 1431 София, ☎ (02) 9172 714, тел./факс 9172 620

д-р Любина Рачева Тодорова

Фармакологично повлияване на болката: експериментални, клинични и регулаторни проучвания

АВТОРЕФЕРАТ

София * 2018 г.

Медицински университет – София, Медицински факултет
Катедра по фармакология и токсикология
ул. „Здраве" № 2, 1431 София, ☎ (02) 9172 714, тел./факс 9172 620

д-р Любина Рачева Тодорова

Фармакологично повлияване на болката: експериментални, клинични и регулаторни проучвания

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за придобиване
на образователна и научна степен
„доктор"

Направление 7: Здравеопазване и спорт
Професионално направление: 7.1.Медицина
Научна специалност: Фармакология
(вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)

Научни Ръководители:
Проф. д-р Славина Сурчева, дм
Проф. д-р Димитър Масларов, дм

Научен консултант:
Чл. Кор. Проф. Д-р Мила Власковска, дм, дмн

Рецензенти
Доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, дм
Доц. д-р Румен Павлов Николов, дм

София 2018

Дисертационният труд е написан върху 143 стандартни страници формат А4 и е онагледен с 24 таблици и 42 фигури.

Библиографията включва 127 източника, от които 18 на кирилица и 109 на латиница.

Експерименталните изследвания са проведени в Катедрата по фармакология и токсикология, МФ, МУ-София. Клиничните проучвания са проведени в Клиниката по нервни болести към I МБАЛ, гр. София.

Публичната защита ще се проведе на 03 април 2018 г от 9,30 часа в IV-та аудитория на МУ въз основа на Заповед № РК36-2769/15.12.2017 г на Ректора на МУ София, пред научно жури в състав:

Председател:

Доц. д-р Румен Павлов Николов, дм

Членове:

Проф. д-р Славина Кирилова Сурчева, дм

Проф. д-р Стефка Василева Вълчева-Кузманова, дмн

Доц. д-р Иван Тодоров Ламбев, дм

Проф. д-р Людмил Пейчев Пейчев, дмн

Резервни членове:

Проф. д-р Димитър Богданов Масларов, дм

Проф. д-р Ирен Петкова Белчева, дмн

Материалите по защитата са на разположение в катедра „Фармакология и токсикология“ на Медицински факултет, Медицински университет – София и са публикувани на интернет страницата на МУ- София.

Забележка: *В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд*

Съдържание:

Използвани съкращения **6**

I. Въведение **7**

II. Цел и задачи **9**

Цел 9

Задачи: 9

III. Материали и методи **10**

1. In vivo методи 10

1.1. Експериментални животни: 10

1.2 Модел на невропатна болка: 11

1.3 Модел на захарен диабет: 11

2. Тестове за отчитане на механична и термална хипералгезия 12

2.1. Paw withdrawal test 12

2.2. Plantar heat test: 13

2.3 *Incapacitance test* 13

3. Клинични: дизайн и методи 15

3.1. Дизайн на клиничното проучване и използвани методи 15

4. Статистически анализ 17

5. Систематичен литературен преглед 17

IV. Резултати **19**

1. Експериментални резултати 19

2. Клинични: 22

3. Регулаторни: 42

V. Обсъждане **46**

VI. Изводи и препоръки **51**

Изводи 51

Приноси с фундаментален и приложен характер 52

Препоръки 52

VII. Научни публикации във връзка с дисертационния труд **54**

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД **54**

VIII. Summary **58**

Използвани съкращения

CCI	chronic constriction injury
DCP	децентрализирана процедура за разрешаване за употреба
EMA	Европейска агенция по лекарствата
GABA	gamma-aminobutyric acid
HbA_1c	хемоглобин A_1c
IASP	International Association for the Sudy of Pain
ICH	International Conference of Harmonisation
	процедура за разрешаване за употреба
MRP	по взаимно признаване
NeuPSIG	Special Interest Group on Neuropathic Pain
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	the Number-need to treat
pDPN	болезнена диабетна полиневропатия
SNRIs	инхибитори на реъптейка на серотонин и норадреналин
SSRIs	специфични инхибитори на обратното захващане на серотонин
STZ	стрептозотоцин
PWT	Paw withdrawal test
TCA	трициклични антидепресанти
VAS	визуална аналогова скала

(Ц) НС	(централна) нервна система
ЕК	Европейска Комисия
ЕС	Европейски Съюз
ЗД	Захарен диабет
ЗЛАХМ	Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина
ЗЛПХМ	Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ИАЛ	Изпълнителна агенция по лекарствата
КЕМИ	Комисия по етика за многоцентрови изпитвания
КХП	Кратка характеристика на продукта
ЛП	лекарствен продукт
НСПВС	нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства
РУ	разрешение за употреба
СЗО	Световна здравна организация
СС	сърдечно-съдов/и

I. ВЪВЕДЕНИЕ

След години на неглижиране, оценката на болката като медицински проблем и нейното лечение все повече стават фокус на лекарите и привличат и общественото внимание. Факторите, които са основна причина за това внимание включват високото разпространение, персистиращите доказателства за недостатъчно ефективното й лечение и нарастващия брой съобщения за нежелани последствия от неадекватни методи за лечение.

Хроничната болка е най-честата причина за продължителна нетрудоспособност. С напредване на възрастта, броят на хората, които се нуждаят от лечение за оплаквания вследствие болки в гърба, дегенеративни ставни заболявания, ревматологични, висцерални и онкологични заболявания, или болка с невропатен характер нараства. Нежеланите последствия от недостатъчното или неподходящо третиране на болката могат да имат и широко социално значение. Недостатъчно лекуваната остра болка може да причини тежки медицински усложнения, да доведе до нарушения във възстановителните процеси или да прогресира до хронична такава. Нелекуваната или неадекванто лекувана хронична болка е честа причина за нарушаване възможностите на пациентите да извършват ежедневните си дейности и за влошаване качеството на живот на пациенти. В допълнение, хроничната болка причинява значителни страдания (физически и психо-емоционални) на пациентите. Хората с лошо контролирана или неконтролирана болка развиват тревожност, страх, гняв или депресия.

Понастоящем е общоприето, че неадекватното лечение на болката е индикация за отсъствие на етично отношение към индивида и показател за суб-стандартно равнище на здравеопазване и неефективни социални системи. Проблемът за нежеланите реакции от прилагането на лекарствени продукти и особено аналгетици, е във фокуса на превантивните действия на

Европейската Агенция по лекарствата. Налице са засилени мерки за проследяване на нежеланите лекарствени реакции породени от продължително прилагане на аналгетични лекарства с различен механизъм на действие. При лекарствата използвани за облекчаване на оплакванията при невропатна болка назрява проблем с приложението (вкл. регулаторни такива свързани с терапевтичните показания и дозиране) им при специални групи пациенти и по-специално при пациентите в старческа възраст (над 65 години). Персистиращата болка при пациентите в старческа възраст е широко разпространен проблем, свързан със сравнително високото ниво на болестност в тази популация пациенти.

Според прогнозите на EUROSTAT през 2020 г. над 21% от населението на България ще бъде над 65 годишна възраст (през 2005 г. – 17,2%, 2010 г.- 17,8%, а през 2030 г. се очаква да достигне 25,6%). Голямата хетерогенност на здравния статус при възрастните хора повлиява ефекта на невропатната болка, оценката на болката и съпътстващите заболявания и подбора на терапията, по-специално при хората в увредено общо състояние. С оглед на това и като се имат предвид специфични фармакокинетични промени при тази популация пациенти, считаме че е назряла необходимостта от определяне на конкретни изисквания към цялостната информация за лекарствените продукти, по отношение на употребата им при хората в старческа възраст.

В настоящия дисертационен труд са представени експериментални и клинични наблюдения, резултати от лечението на невропатна болка със съвременни методи и нежеланите лекарствени реакции, както и регулаторни проблеми при лекарствените продукти, препоръчани за лечение на невропатна болка и тяхното приложение при пациентите в старческа възраст.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Експериментални, клинични и регулаторни проучвания относно оптимизиране на отношението ефективност/риск на антиконвулсанти при различен тип невропатна болка

Оценка на актуалното състояние на разрешените за употреба в страната лекарствени продукти за овладяване на невропатна болка и до каква степен те отговарят на препоръките за приложение при пациенти в старческа възраст.

Задачи:

1. Разработване на експериментални модели на невропатна болка и повлияването ѝ от габапентиноиди
2. Проследяване ефективността на *gabapentin* и *pregabalin* върху промените в болковия праг при два експериментални модела [хронична констриктивна увреда на периферен нерв (CCI) и стрептозотоцин-индуциран модел на захарен диабет (STZ-модел на експериментално предизвикан захарен диабет)] с три теста за болка: *Paw withdrawal test*, *Plantar heat test* и *Incapacitance test*, отразяващи специфични механизми на алодиния и термална хипералгезия.
3. Клинично проследяване ефективността и нежеланите лекарствени реакции при употребата на *gabapentin* и *pregabalin* при пациенти със захарен диабет и болезнена диабетна полиневропатия. Установяване ролята на антиконвулсантите в рационалната фармакотерапия на невропатната болка при пациенти със сходни демографски (пол и

възраст) и клинични характеристики (наличие на корелация с типа диабет – тип 1 и тип 2).

4. Установяване до каква степен при разработването от компаниите и оценката от страна на регулаторните органи на съотношението полза риск на лекарствените продукти се вземат предвид специфичните аспекти за безопасност и ефикасност, свързани със старческата възраст.
5. Преглед на одобрените терапевтични индикации за лекарствените продукти, препоръчвани от различните международни указания/ръководства за лечение на невропатна болка и установяване на това дали е хармонизирана информацията (КХП) на различните продукти с тази на референтния продукт?
6. Включена ли е информация за дозировка и начин на приложение/специални предупреждения и предпазни мерки при употреба за популацията от пациенти над 65 години и дали информацията, предоставяна на медицинските специалисти и пациентите е в съответствие с подкрепящата разрешението за употреба клинична документация?
7. Идентифициране на потенциалните регулаторни пропуски и предлагане на мерки за преодоляването им.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. In vivo методи

1.1. Експериментални животни:

Мъжки бели плъхове (Wistar), с тегло 200-220 g, получени от вивариума на Медицински Университет София, отглеждани в стандартна лабораторна обстановка с естествен ден / нощ циркаден ритъм и 22°±2°C при свободен достъп до вода и гранулирана храна. Във всяка от групите бяха включени

по 8 (осем) опитни животни. Използвани бяха субстанции на Sigma-Aldrich, както и лекарствените продукти Neurontin (gabapentin) и Lyrica (pregabalin). Всички *in vivo* експерименти и манипулации са били одобрени от Комитет за етика на научните изследвания на МУ София.

1.2 Модел на невропатна болка:

Хроничното увреждане на периферен нерв вследствие на притискане (хронична констриктивна увреда - CCI) е международно признат, валиден модел за развитие на невропатна болка при опитни животни. (Bennett et Xie, 1998). Под обща анестезия (*ketamine, 50 mg/kg, i. p. plus nembutal, 12 mg/kg, i. p.*), след разкриване на седалищния нерв между глутеалните и феморални мускули нервният ствол се лигира с четири примкови лигатури, поставени на разстояние от 3 mm. CCI води до развитие на алодиния, обикновено в рамките на 10-14 дни след легирането на нерва. Развитието на невропатията беше проследено във времето, посредством тестове за механична/тактилна и термална хипералгезия *(paw withdrawal test и plantar heat test)*. Нарушенията във функцията на задните лапи бяха оценени с incapacitance тест.

1.3 Модел на захарен диабет:

С еднократно приложение на стрептозотоцин (STZ, 75 mg/kg, интраперитонеално) при плъхове беше предизвикан диабет, потвърден с мониториране на кръвната захар 3 дни след прилагането му. Плъховете с нива на кръвната захар 15 mmol/l или по-високи бяха диагностицирани с диабет и бяха използвани в експериментите.

За да се верифицира развитието на хипералгезия или алодиния, болковата хиперсензитивност беше оценена няколко пъти преди индуциране на невропатията (изходни стойности), на ден 14 след CCI и на ден 21 от STZ-индуцирания диабет. Посредством стомашна сонда, перорално, им беше приложен *gabapentin* (60 mg/kg) [с търговско име

Neurontin, ПРУ Pfiser Europe MA EEIG, UK] или *pregabalin* (30 mg/kg) [с търговско име Lyrica, с ПРУ Pfizer Limited, UK], разтворени в 2 ml физиологичен разтвор.

2. Тестове за отчитане на механична и термална хипералгезия

2.1. Paw withdrawal test

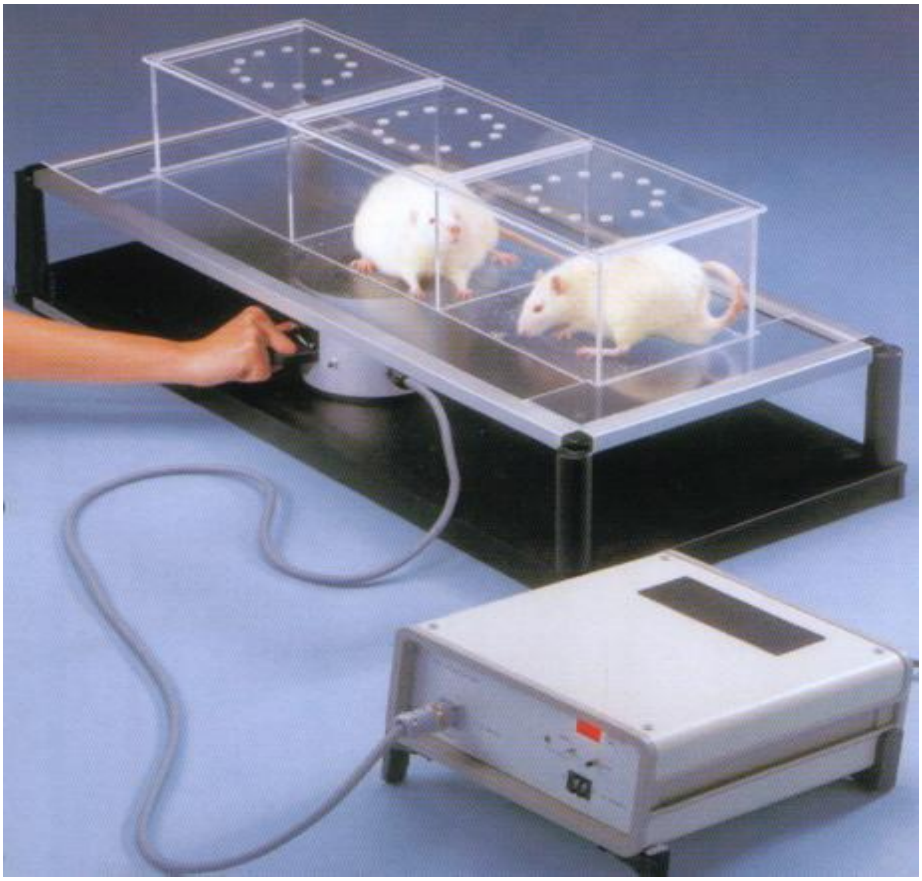
Механичната алодиния беше определена при всички CCI оперирани плъхове с измерване прага на отдръпване с филаментите на *von Frey*, като се използва динамичен плантарен естезиометър (Ugo Basile, Italy) (фиг. 1) базиращ се на теста на *von Frey*. Апаратът автоматично оценява чувствителността при допир върху плантарната повърхност на животното на ригидна метална нишка, която се издига перпендикулярно към средната трета на съответната задна лапа на плъха. Филаментът беше прилаган върху плантарната повърхност на задната лапа с постепенно увеличавана сила от 2,5 g/s. Прагът беше изчислен като среден от три последователни ефективни измервания.



Фиг. 1 Динамичен плантарен естезиометър

2.2. Plantar heat test:

Термалната хипералгезия беше оценена посредством *plantar heat test* като използвахме апарат Hargreaves (Ugo Basile, Italy). Апаратът измерва отговори на стимули с инфрачервена светлина, прилагани върху плантарната повърхност на задната лапа на свободно движещи се животни. Латентното време на отдръпване се определя в секунди и се изчислява като средно от три последователни измервания. (фиг. 2).



Фиг. 2 Plantar heat test -

2.3 *Incapacitance test*

Нарушенията в двигателния апарат вследствие болка са оценени с *incapacitance test.* Апаратът (Ugo Basile, Italy), с който се провежда *Incapacitance* тестът, позволява да се отчете разпределянето на тежестта на тялото върху задните крайници. Отчитат се две стойности, показващи колко

от телесното тегло (в грамове) е пренесено върху всеки един от крайниците (фиг. 3).



Фиг. 3 ***Incapacitance test.*** Животното е поставено така, че да пренася цялата тежест на тялото върху задните крайници. Разпределението на тежестта корелира със силата на болката, която изпитва.

Плъховете с интактни задни лапи биха приложили равномерен натиск върху платформата. Едностранно болезнено увреждане на задната лапа би довело до асиметрично разпределение на телесното тегло, т.е. не-еднакво налягане върху платформата. Едностранно болезнено увреждане на задната лапа би довело до асиметрично разпределение на телесното тегло, т.е. не-еднакво налягане върху платформата. Изчислява се отношението здрава/болна лапа и представя в грамове.

3. Клинични: дизайн и методи

3.1. Дизайн на клиничното проучване и използвани методи

Проведохме проучване при пациенти със захарен диабет (тип 1 и тип 2) и доказана болезнена полиневропатия, засягаща долните крайници. Беше решено в проучването да се включат 130 възрастни пациенти на възраст 28 – 84 години, от двата пола (в съотношение 1:1). Проучването беше проведено за периода между януари 2014 и юни 2016 година, при пациенти, преминали на лечение в клиниката през определения времеви период и отговарящи на зададените критерии. Всички пациенти бяха диагностицирани с болезнена диабетна невропатия, разпределени в две групи в зависимост от типа захарен диабет, както следва: 62 с диабет тип 2, и 62 с диабет тип 1. Средна давност на болезнената диабетната полиневропатия е повече от 12 месеца и ннтензивност (по VAS) >40 mm. По време на предварителния скрининг отпаднаха всички пациенти със силна болка с друга етиология, съпътстващи състояния, бременност, лезии на централната нервна система и др, съгласно уточнените критерии за изключване от проучването.. В началната фаза отпаднаха общо шест от селектираните 130 пациенти: двама пациенти (1,54%) поради липса на комплаянс от тяхна страна и четирима във фазата на титрация на дозата (3,1%) на *pregabalin* поради проявата на тежки НЛР (вертиго и нарушения на съня).

На пациентите, включени в проучването не е прилагана терапия с нестероидни противовъзпалителни средства, седативни медикаменти, нито такива с психотропни ефекти или опиоидни аналгетици. На пациентите, отговарящи на предварително дефинираните критерии за включване в проучването беше предложено да подпишат документ за информирано съгласие за участие в проучването. Проучването беше одобрено от Комисията по етика към I МБАЛ, София.

По време на проучването всички пациенти са получавали системно предписаното им лечение за основното заболяване, като целта беше да се подържа оптимален гликемичен контрол.

Дизайн:

Едноцентрово, открито, паралелно-групово проучване с две терапевтични рамена. Подбраните пациенти бяха разпределени на случаен принцип в двете терапевтични групи, като **група А** получава лечение с *gabapentin* [Neurontin, ПРУ Pfiser Europe MA EEIG, UK], а тези от **група В** бяха лекувани с *pregabalin* [с търговско име Lyrica, с ПРУ Pfizer Limited, UK]. Във всяко рамо пациентите бяха допълнително стратифицирани съобразно основното заболяване, респ. диабет тип 1 и диабет тип 2. Определихме 4 визити (посещения) за проследяване на пациентите и обща продължителност на проучването от 28 седмици: 1 за предварителен скрининг, 3 седмици за титриране на дозата и 24 седмици на лечение за всеки отделен пациент., Като първична крайна точка е определена интензивността на болката, измерена по VAS. Пациентите трябваше да опишат интезивността на болката като липсваща, лека, умерена или силна, с определените по VAS гранични стойности, както следва 0–4 mm (липсваща болка), 5–44 mm (лека болка), 45–74 mm (умерена болка) и 75–100 mm (силна болка)**.** За вторична крайна точка е определена оценката на нежеланите лекарствени реакции (НЛР), съобщавани от пациентите в хода на лечението.

В съответствие с препоръките за добра клинична практика, дозите на *gabapentin* и *pregabalin* са титрирани постепенно до достигане на желаната дозировка при всички пациенти. След титриране на дозата на пациентите се прилагат *gabapentin* (900 mg/дневно, n=60) или *pregabalin* (300 mg/дневно, n=64) в продължение на поне 6 месеца.

При първата визита, която се разглежда и като изходна, с цел да се оцени общото състояние на пациентите, гликемичния контрол, и до каква степен отговарят на критериите за включване в проучването е записана детайлна анамнеза и е проведен клиничен преглед. Получено писмено информирано съгласие. Записани са телесно тегло, сърдечна честота в покой, респираторна честота, артериално налягане и е изследвано нивото на гликирания хемоглобин (HbA_{1c}).

4. Статистически анализ

Експерименталните данни от са представени като средна стойност ± SEM. Статистическият анализ бе извършен с ANOVA, последван от теста на Dunnett; $p < 0.05$ се приема за статистически значимо.

Анализът на клиничните данни включва дескриптивна статистика, тестове за различие, дисперсионен и корелационен анализ и анализ на честотите. Използваните програми за статистическа обработка на данните и графично представяне на резултатите са SigmaPlot for Windows 12.0 и Microsoft Office Excel 2010.

5. Систематичен литературен преглед

Беше извършен преглед на наличната в ИАЛ (ДРУЛП) документация за идентифициране на съответствие/пропуски в информацията за продуктите (Кратка характеристика на продукта, Листовка: информация за пациента), документацията подкрепяща разрешенията за употреба и плановете за управление на риска.

Методологичния подход, който беше избран включва пет последователни етапа:

1. Изясняване на регистрационния статус на продуктите, препоръчани за овладяване на невропатна болка, включително типа на процедурата, по която са издадени разрешенията за употреба
2. Анализ на одобрените терапевтични индикации, публикувани в т.4.1 от Кратката характеристика на продуктите
3. Анализ на препоръките за дозировка в специалните популации пациенти, като фокусът беше върху пациентите в старческа възраст (т.4.2. от КХП)
4. Анализ на данните за безопасност на продуктите, включени в т.4.8. Нежелани лекарствени реакции в КХП и на информацията като специални предупреждения и предпазни мерки за употреба на продуктите за хората над 65 години, включени в т.4.4. от КХП
5. Анализ на приложената клинична документация, подкрепяща издаването на разрешение за употреба (модули 2.5 и 5 от досието на лекарствените продукти)

Подбраните лекарствени продукти за анализ бяха идентифицирани като препоръчани за лечение на невропатна болка и релевантни към популацията от пациенти в старческа възраст, като са включени както лекарствени продукти разрешени за употреба по национална процедура, така и такива получили разрешение за употреба по т.нар. централизирана процедура.

Използваните материали са свързани с документацията към процедурите за разрешаване за употреба на лекарствените продукти на национално ниво, която се регламентира от ЗЛПХМ и свързаните с него подзаконови нормативни актове. Анализът е направен, за да се оцени дали данните за гериатричната популация са акуратно представени в информацията за продуктите.

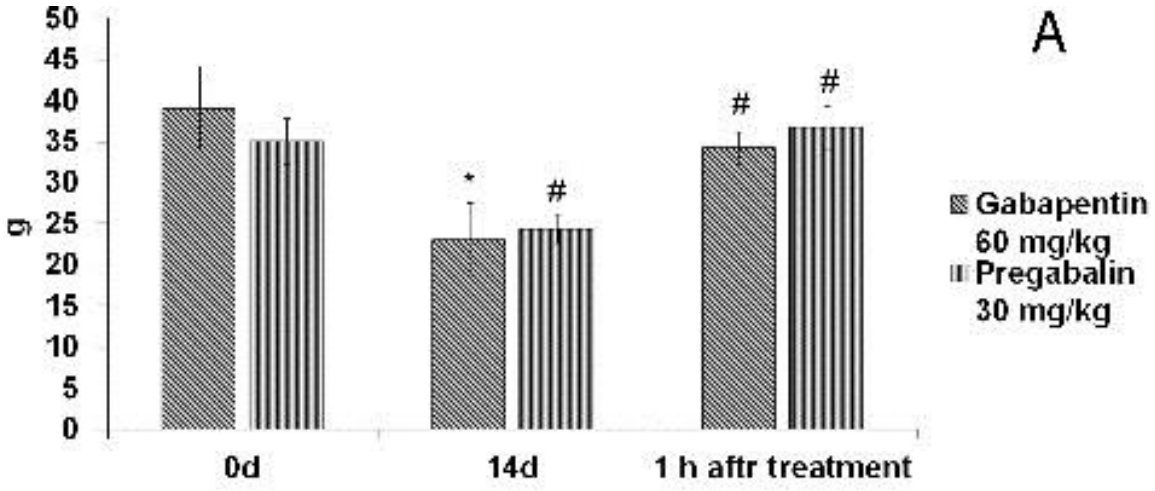
IV. РЕЗУЛТАТИ

1. Експериментални резултати

1.1. Повлияване на прага на механична алодиния и термална хипералгезия при модел на CCI от gabapentin и pregabalin:

На 14-я ден от CCI бе установено, че плъховете показват типични поведенчески симптоми на спонтанна болка(щадене на крайника, избягване да използват увредения крайник). Проведените на ден 14 изследвания показват изразена тактилна и термална хипералгезия (фиг.4 и 5). Ефектът на изследваните вещества бе определян един час след приложението на *gabapentin* (60 mg/kg) и *pregabalin* (30 mg/kg) е проведено повторно изследване на различните прояви на невропатна болка.

Резултатите показват, че праговете на механична алодиния и термално дразнене при плъхове с модел на хронична констрикция на n. ischiadicus (CCI) сигнификантно се понижават на 14-я ден след операцията (фиг. 4 и 5).

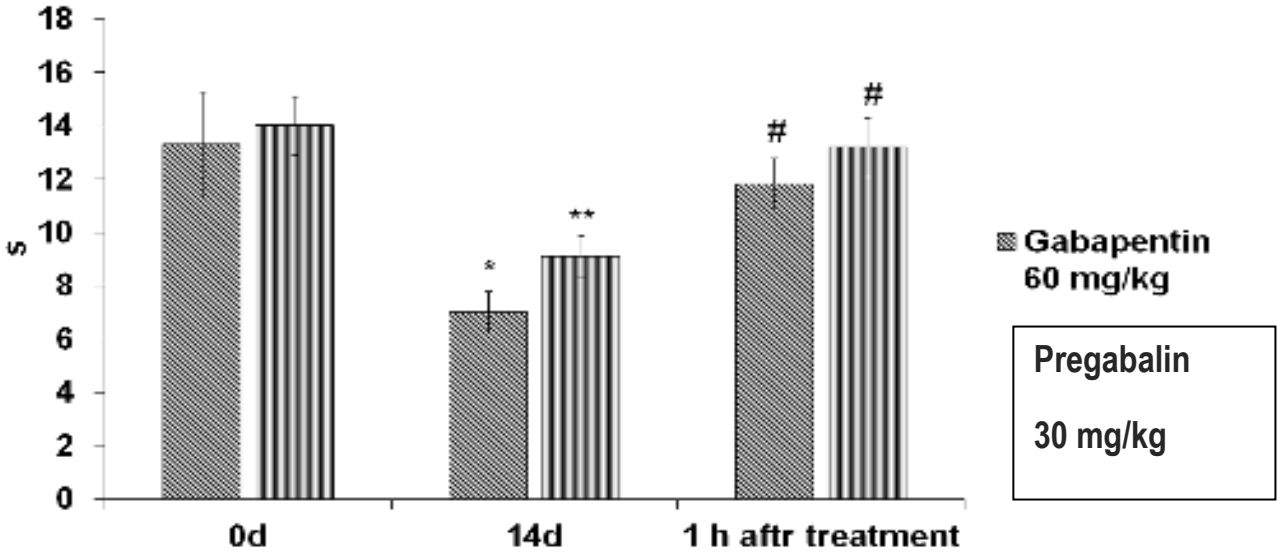


Фиг. 4 Ефекти на *gabapentin* и *pregabalin* върху тактилната хипералгезия (von Frey) при модел на невропатна болка с хронична констрикция на n. ischiadicus (CCI) при плъхове.

Бележка: *p<0,05; **p<0,01; #p<0,05; ##p<0,01 спрямо ден 0* и ден 14# съответно; n=8

Един час след перорално приложение на *gabapentin* (60 mg/kg) или *pregabalin* (30 mg/kg) значително се повишава прагът на отдръпване (paw withdrawal threshold – PWT) в отговор на тактилни (von Frey) стимули (фиг. 4).

Едновременно с теста за алодиния беше проведено изследване и за термална хипералгезия с plantar heat test. Ефектите на габапентиноидите върху термалната хипералгезия са показани на фигура 5. Времето за отдръпване на лапата е сходно при двете групи животни. Получените резултати показват, че лекарствата значимо отслабват термалната хипералгезия в *plantar heat* теста (P<0.05) един час след прилагането им.



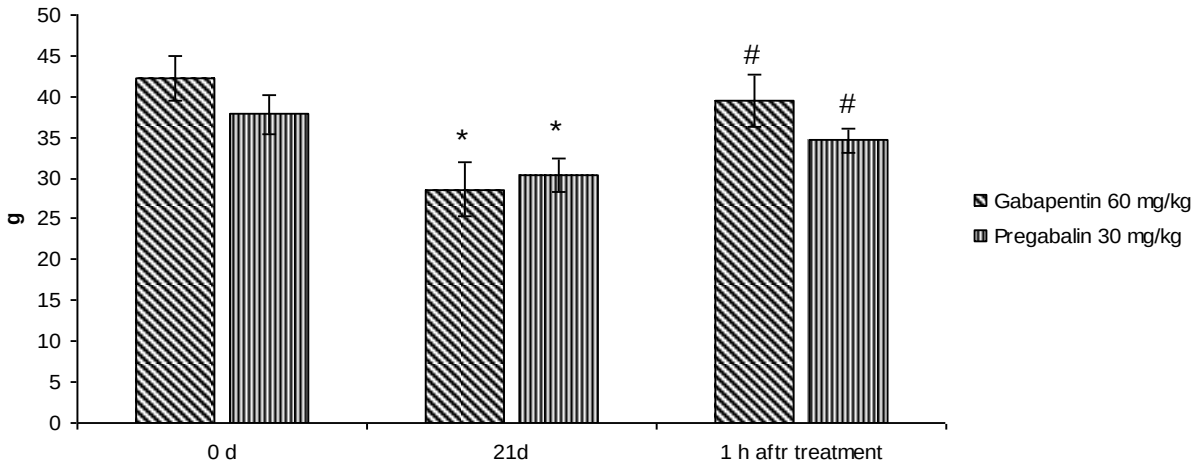
Фиг. 5: Ефект на *gabapentin* и *pregabalin* върху термалната хипералгезия при CCI-индуцирана невропатна болка при плъхове
Бележка: *P<0.05,**P<0.01; $^{\#}$P<0.05 vs. Ден 0 * и ден 14$^{\#}$, съответно; n=8.

Латентното време за отдръпване беше сходно в групите, третирани с *gabapentin* (60 mg/kg) или *pregabalin* (30 mg/kg).

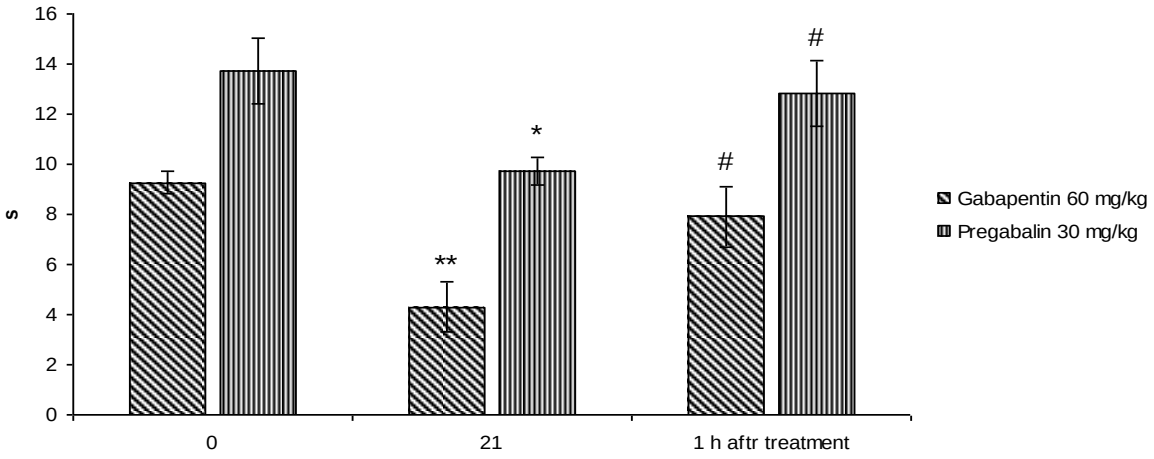
1.2. Повлияване на болковия праг /праг на термална хипералгезия при модел на STZ-индуциран диабет от **gabapentin *и* pregabalin*:***

При плъхове с диабет наличието на невропатия (сигнификантна термална свръхчувствителност) беше оценена на ден 21 след предизвикването на диабет (фиг. 6).

A:



B:



Фиг. 6 Ефекти на *gabapentin* и *pregabalin* върху механичната (A) и термална (B) хипералгезия при модели с плъхове със STZ-индуцирана диабетна невропатия.

Бележка: *p<0,05; **p<0,01; $^{\#}$p<0,05; $^{\#\#}$p<0,01 спрямо ден 0* и ден 21$^{\#}$ съответно; n=8

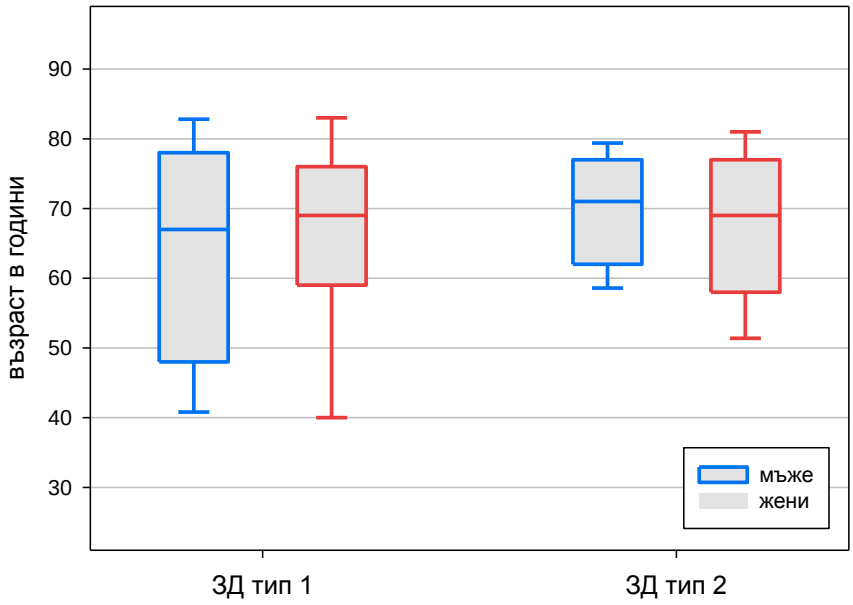
Приложението на *gabapentin* (60 mg/kg) значимо повиши прага на отдръпване на лапата при PWT. По-ниският праг на отдръпване на лапата при плъхове с диабет се възстанови до нормални стойности след прилагането на *pregabalin* [A]. Латентното време за отдръпване беше сходно в групите, третирани с *gabapentin* (60 mg/kg) или *pregabalin* (30 mg/kg). [B]. Видимите на графиката различия не са статистически значими.

При плъховете с диабет не беше наблюдавано значително понижение на теглото и нито едно от двете проучвани активни вещества не доведе до промяна на изходното съотношение. Не бе отчетена промяна и във функцията на задните лапи (*incapacitance test*).

2. Клинични:

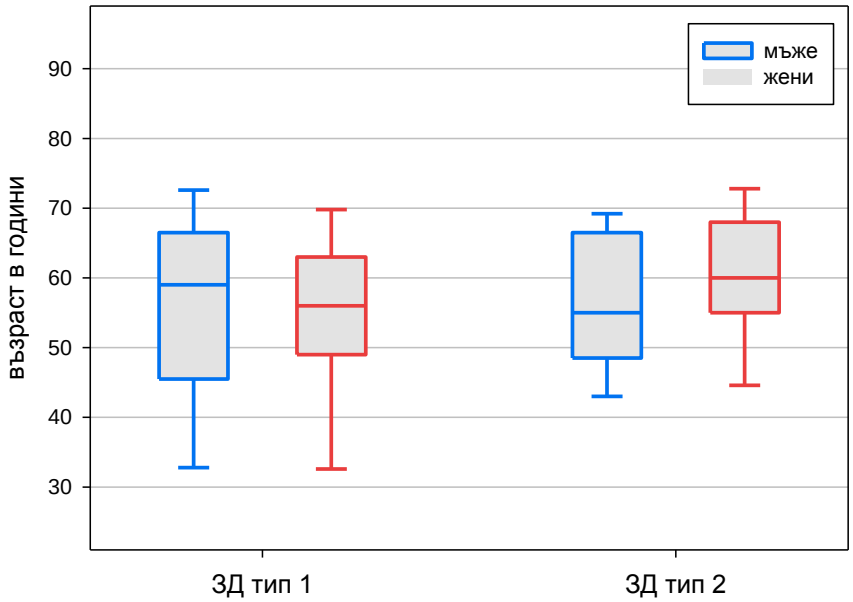
Проучването включва 130 пациенти с диабет, разделени на две групи, както следва: пациенти със захарен диабет тип 1 и такива със захарен диабет тип 2, които отговарят на описаните критерии. Допълнително пациентите бяха стратифицирани на по две подгрупи, в зависимост от прилаганата терапия. На пациентите е прилаган *gabapentin* (900 mg/дневно, n=32) или *pregabalin* (300 mg/дневно, n=30) в продължение на поне 6 месеца.

Групите пациенти бяха сравними по отношение на разпределение по пол, възраст и изходни клинични характеристики (фиг. 7 и фиг. 8)



Фиг. 7. Възраст в години на мъжете и жените със ЗД тип 1 и тип 2, лекувани с *gabapentin*

Няма достоверни различия между мъжете и жените по възраст в групата със ЗД тип 1 ($t = 0.53$; $P = 0.600$) и ЗД тип 2 ($t = 0.43$; $P = 0.667$)



Фиг. 8 Възраст в години на мъжете и жените със ЗД тип 1 и тип 2, лекувани с *pregabalin*

Не са установени достоверни различия по възраст между мъжете и жените в групата със ЗД тип 1 (t = 0.27; P = 0.793) и ЗД тип 2 (t = 1.25; P = 0.222).

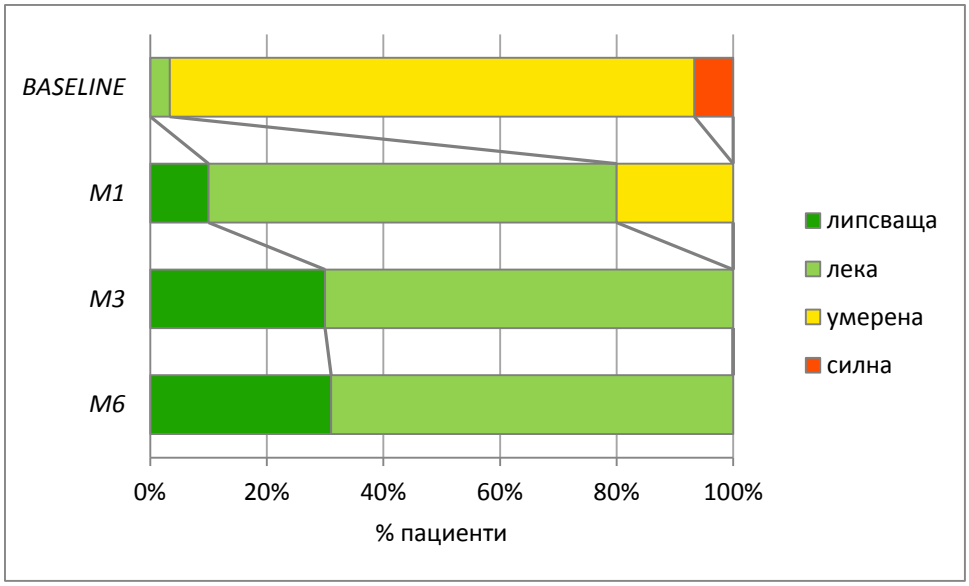
Допълнително беше направено стратифициране на групите по тип захарен диабет и интензивност на болката за групите пациенти на лечение с *gabapentin* и *pregabalin.* Статистическият анализ показва, че не се установяват различия между включените в проучването пациенти по изходните показатели на всички етапи, което позволява обединяване на извадката.

За да установим дали интензивността на болката сигнификантно намалява в хода на лечението беше проведен дисперсионен анализ за всяка отделна групи пациенти: пациенти със захарен диабет тип 1, на лечение с *gabapentin*; пациенти със захарен диабет тип 2 на лечение с *gabapentin*; пациенти със захарен диабет тип 1 на лечение с *pregabalin* и пациенти със захарен диабет тип 2, на лечение с *pregabalin*, като едновременно с това беше направен и post-hoc анализ на дисперсионните двойки. Резултатите са показани на таблиците и диаграмите по-долу.

Пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin*

Таблица 1. Честота на пациентите със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin* (в брой и %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка

болка	пациенти	Baseline	M1	M3	M6
липсваща	брой	0	3	9	9
	%	0%	10%	30%	31%
лека	брой	1	21	21	20
	%	3.3%	70%	70%	69%
умерена	брой	27	6	0	0
	%	90%	20%	0%	0%
силна	брой	2	0	0	0
	%	6.7%	0%	0%	0%

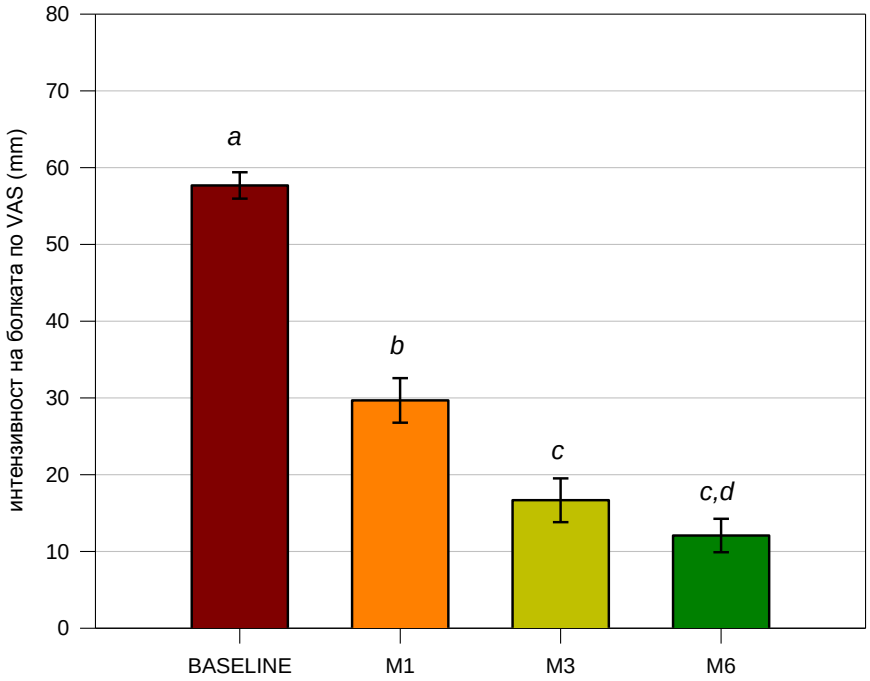


Фиг. 9 Разпределение на честотите на пациентите със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin* (в %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка в хода на изследването

Разлика в средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването

Таблица 2 Основни извадъчни показатели на интензивността на болката по VAS (mm) при групата пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin.*

време	**n**	**min**	**Max**	**mean**	**Std. err.**	**SD**	**Me**
baseline	30	40	75	57.7	1.7	9.4	60
M1	30	0	50	29.7	2.9	15.9	30
M3	30	0	40	16.7	2.9	15.6	10
M6	29	0	40	12.1	2.2	11.8	10

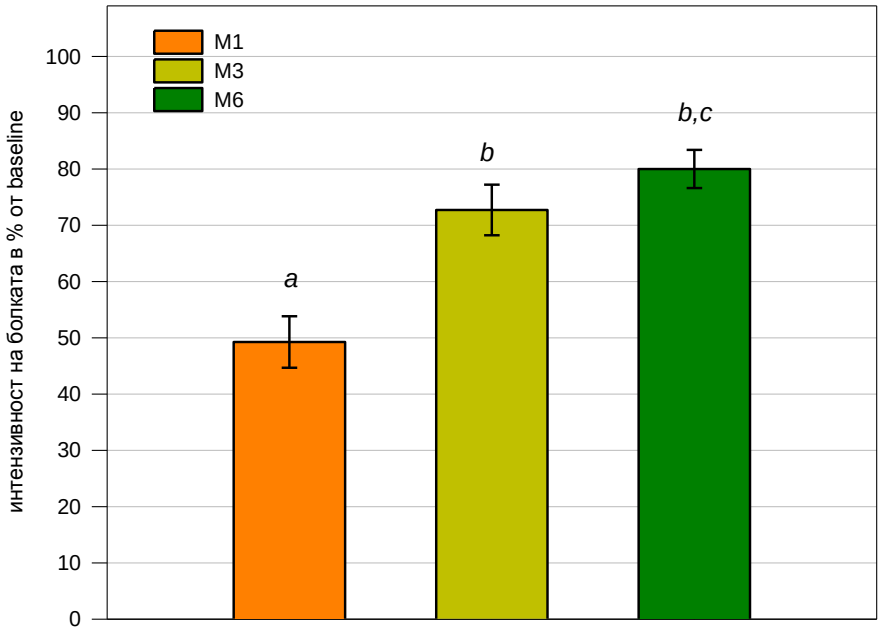


Фиг. 10 Намаляване на средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin* ($F = 173.2$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

Разлика в интензивността на болката, изчислена като % от изходните стойности

Таблица 3 Основни извадъчни показатели на процента намаляване интензивността на болката спрямо VAS в baseline при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin*.

време	n	min	Max	mean	Std. err.	SD	Me
M1	30	16.7	100	49.3	25.1	4.6	46.1
M3	30	27.3	100	72.7	24.6	4.5	78.9
M6	29	42.9	100	80.0	18.2	3.4	81.8



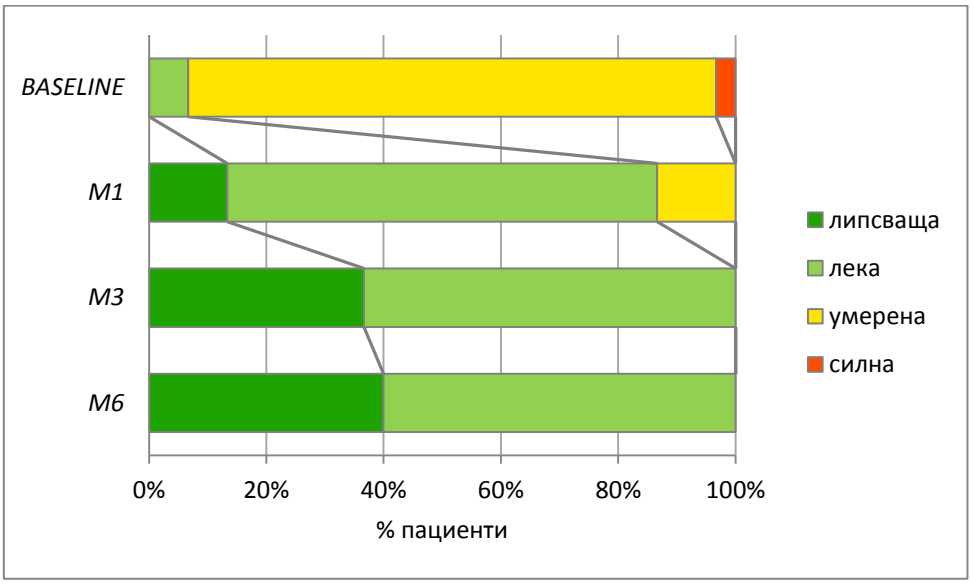
Фиг. 11 Сравнение на % намаляване на интензивността на болката спрямо baseline при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin*. (F = 38.5; P < 0.0001). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

Установена е положителна и достоверна корелация между интензивността на болката след 6 месечно лечение с *gabapentin* и изходните стойности по VAS (r = 0.44; P = 0.017). Такава корелация с възрастта на пациентите липсва. Съотношението мъже : жени в групите с липсваща и лека болка е еднакво. Средните стойности на възрастта и силата на болката по VAS (mm) в като изходен показател не се различават достоверно. Резултатите обаче може да се дължат и на факта, че извадката е малка или че разпределението на стойностите не е в целия спектър.

Пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin*

Таблица 4 Честота на пациентите със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin* (в брой и %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка

болка	пациенти	baseline	M1	M3	M6
липсваща	брой	0	4	11	12
	%	0%	13.3%	36.7%	40.0%
лека	брой	2	22	19	18
	%	6.7%	73.3%	63.3%	60.0%
умерена	брой	27	4	0	0
	%	90.0%	13.3%	0%	0%
силна	брой	1	0	0	0
	%	3.3%	0%	0%	0%

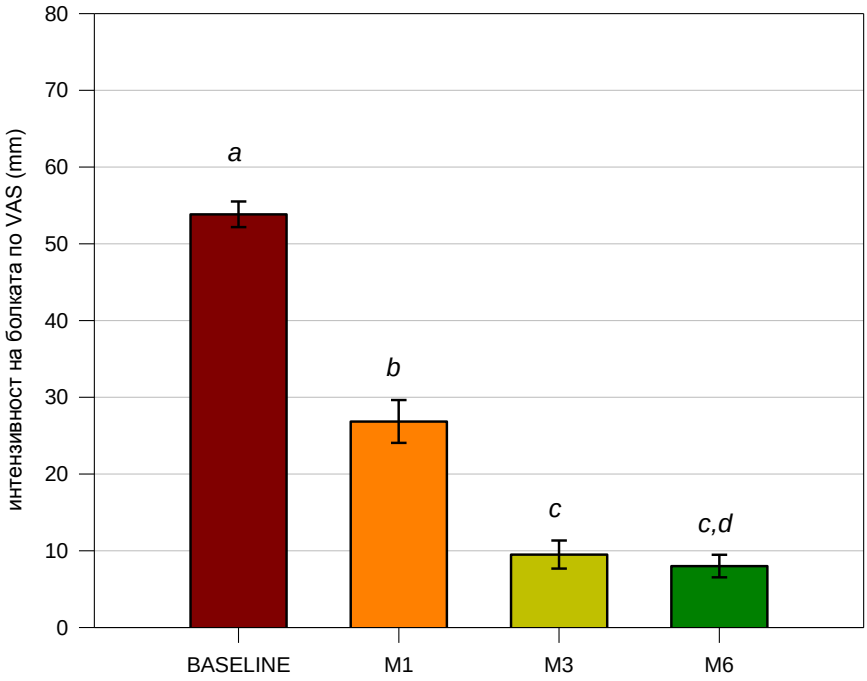


Фиг. 12 Разпределение на честотите на пациентите със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin* (в %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка в хода на изследването

Разлика в средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването

Таблица 5 Основни извадъчни показатели на интензивността на болката по VAS при групата пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin.*

Време	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
Baseline	30	40	75	53.8	1.7	9.2	50
M1	30	0	50	26.8	2.8	15.3	30
M3	30	0	40	9.5	1.8	10.0	10
M6	30	0	30	8.0	1.5	8.1	10

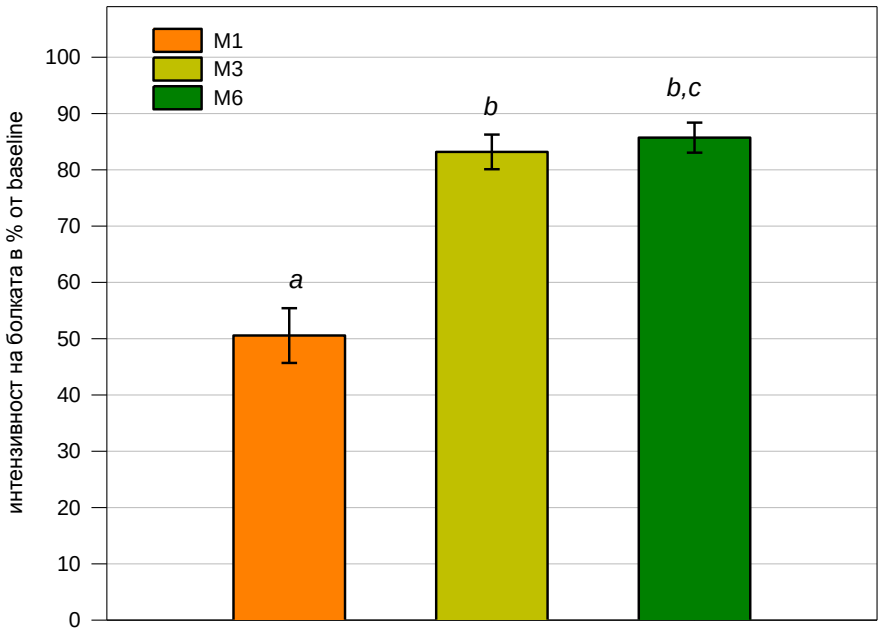


Фиг. 13 Намаляване на средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin* ($F = 80.7$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

Разлика в интензивността на болката, изчислена като % от изходните стойности

Таблица 6 Основни извадъчни показатели на процента намаляване интензивността на болката спрямо VAS в baseline при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с gabapentin.

Време	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
M1	30	11.1	100	50.6	4.9	26.6	44.4
M3	30	40.0	100	83.2	3.1	16.9	84.0
M6	30	40.0	100	85.7	2.7	14.6	84.6



Фиг. 14 Сравнение на % намаляване на интензивността на болката спрямо baseline при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin*. (F = 39.9; P < 0.0001). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

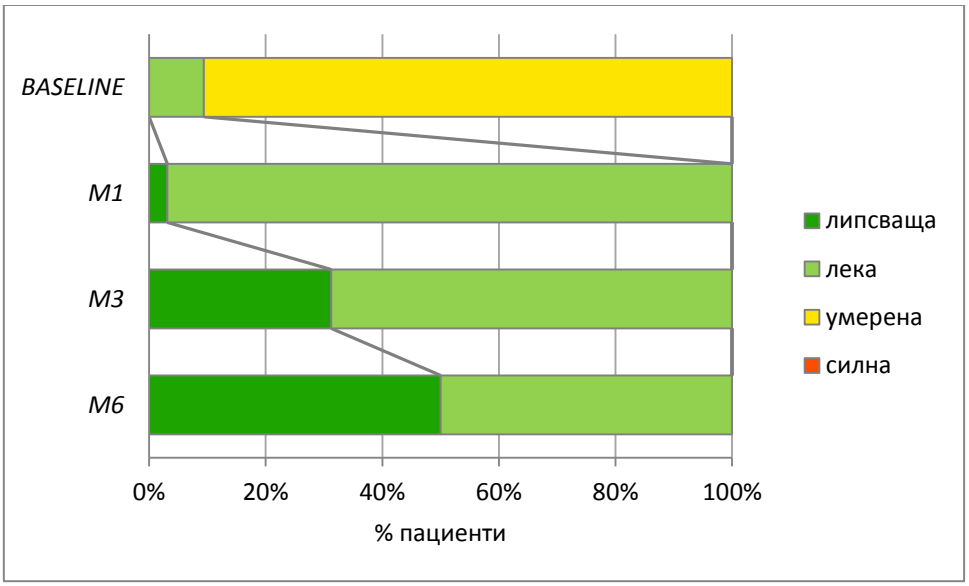
Установена е положителна и достоверна корелация между интензивността на болката след 6 месечно лечение с *gabapentin* и преди началото на лечението (r = 0.41; P = 0.024). Такава корелация с възрастта на пациентите липсва. Групите с липсваща и лека болка на месец 6 се различават

достоверно по средната стойност на интензивността на болката преди началото на терапията.

Пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *pregabalin*

Таблица 7 Честота на пациентите със ЗД тип1, лекувани с *pregabalin* (в брой и %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка

болка	пациенти	baseline	M1	M3	M6
липсваща	брой	0	1	10	16
	%	0%	3.1%	31.3%	50.0%
лека	брой	3	31	22	16
	%	9.4%	96.9%	68.8%	50.0%
умерена	брой	29	0	0	0
	%	90.6%	0%	0%	0%
силна	брой	0	0	0	0
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

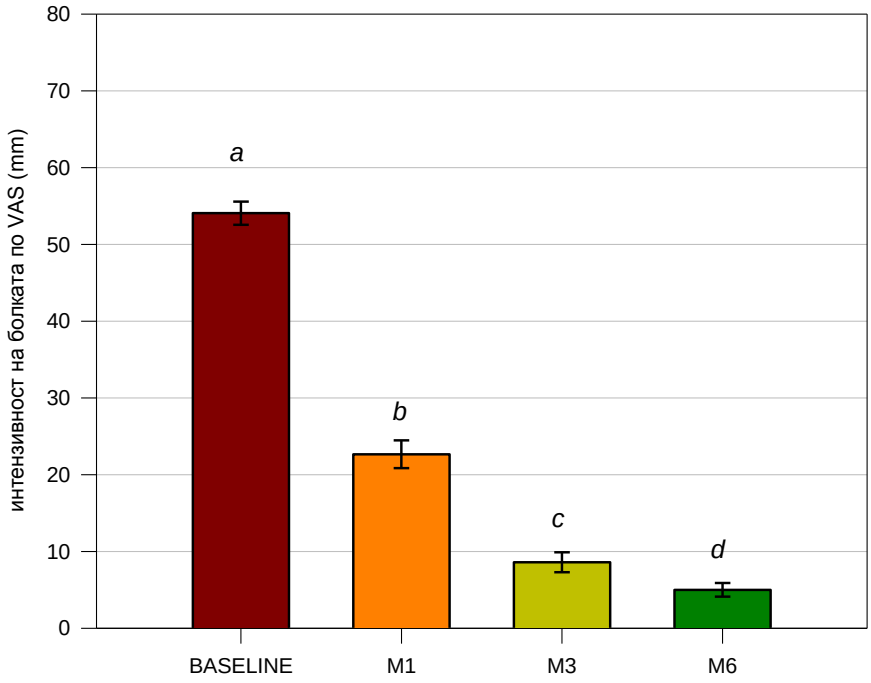


Фиг. 15 Разпределение на честотите на пациентите със ЗД тип1, лекувани с *pregabalin* (в %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка в хода на изследването

Разлика в средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването

Таблица 8 Основни извадъчни показатели на интензивността на болката по VAS (mm) при групата пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *pregabalin.*

време	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
baseline	32	40	70	54.1	1.5	8.6	55
M1	32	0	40	22.7	1.8	10.2	22.5
M3	32	0	30	8.6	1.3	7.3	10
M6	32	0	10	5.0	0.9	5.1	5

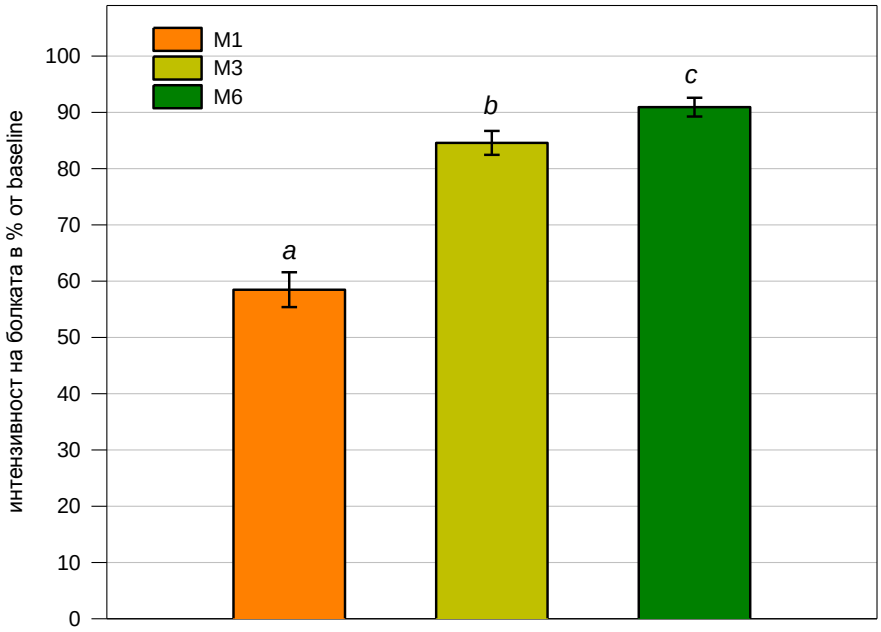


Фиг. 16 Намаляване на средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *pregabalin* (F = 445.1; P < 0.0001). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

Разлика в интензивността на болката, изчислена като % от изходната стойност

Таблица 9 Основни извадъчни показатели на процента намаляване интензивността на болката спрямо VAS преди началото на терапията при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *pregabalin.*

време	n	Min	max	mean	Std. err.	SD	Me
M1	32	33.3	100	58.5	17.4	3.1	56.3
M3	32	57.1	100	84.6	12.0	2.1	81.8
M6	32	75.0	100	90.9	9.4	1.7	92.9



Фиг. 17 Сравнение на % намаляване на интензивността на болката спрямо сумата на болката преди началото на лечението при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *pregabalin.* ($F = 94.3$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

Таблица 10 Сравнение на пациентите с липсваща и лека болка след 6 месечно лечение с *pregabalin* по пол, възраст и baseline

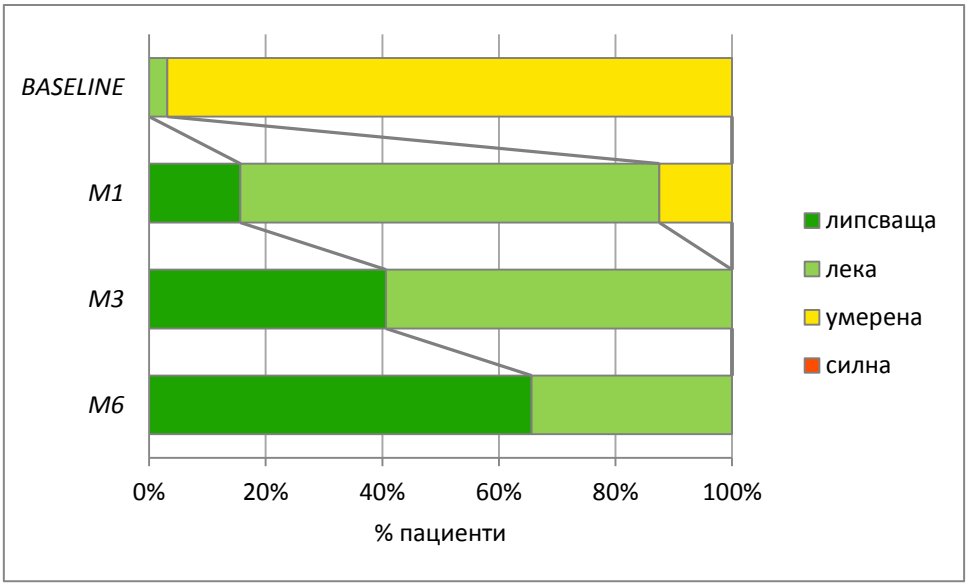
фактор		**липсваща болка**	**лека болка**	**тест**	***P***
пол	мъже бр.(%) жени бр.(%)	6 (37.5%) 10 (62.5%)	11 (68.8%) 5 (31.3%)	$\chi^2 = 2.01$	0.157
възраст	mean±std.err.	54.9 ± 3.2	55.6 ± 3.3	$t = 0.16$	0.872
baseline	mean±std.err.	51.9 ± 2.1	56.3 ± 2.1	$t = 1.47$	0.151

Установяват се недостоверни различия по пол, възраст и сила на болката преди лечението.

Пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin*

Таблица 11 Честота на пациентите със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin* (в брой и %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка

болка	**пациенти**	**baseline**	**M1**	**M3**	**M6**
липсваща	брой	0	5	13	21
	%	0%	15.6%	40.6%	65.6%
Лека	брой	1	23	19	11
	%	3.1%	71.9%	59.4%	34.4%
умерена	брой	31	4	0	0
	%	96.9%	12.5%	0%	0%
силна	брой	0	0	0	0
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

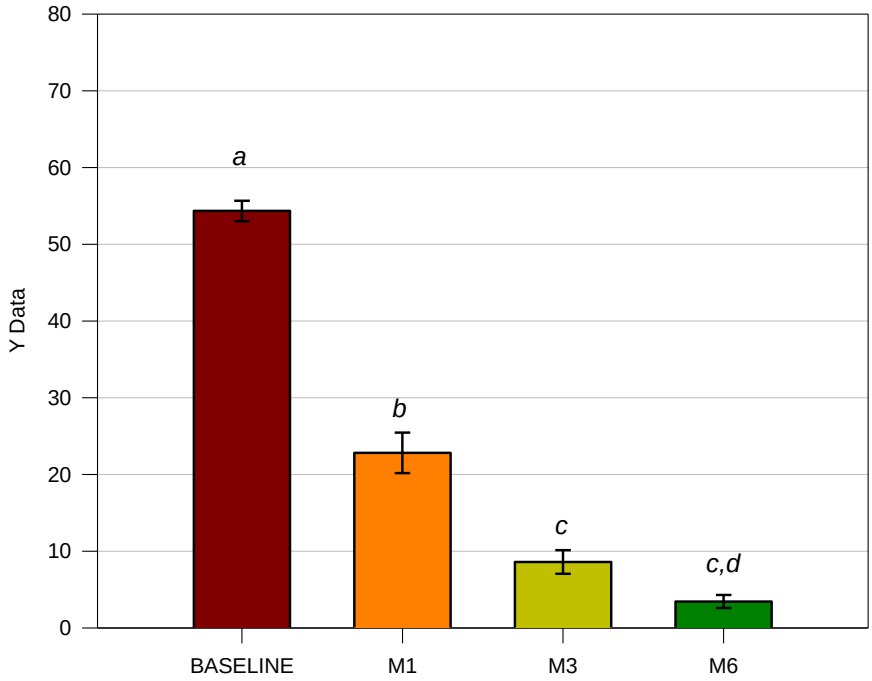


Фиг. 18 Разпределение на честотите на пациентите със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin* (в %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка в хода на изследването

Разлика в средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването

Таблица 12 Основни извадъчни показатели на интензивността на болката по VAS (mm) при групата пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin.*

време	N	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
baseline	32	40	65	54.3	1.3	7.5	55
M1	32	0	50	22.8	2.6	15.0	20
M3	32	0	30	8.6	1.5	8.7	10
M6	32	0	10	3.4	0.9	4.8	0

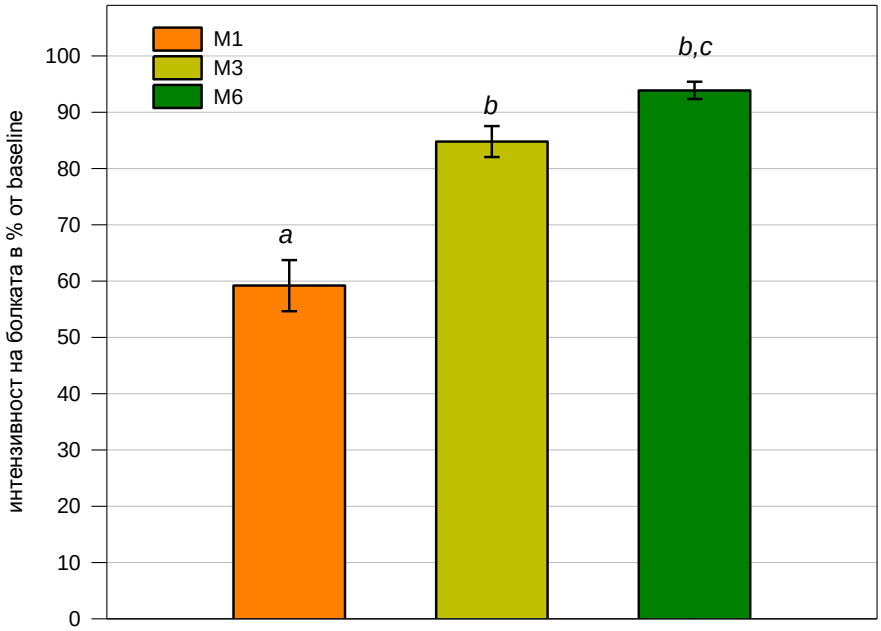


Фиг. 19 Намаляване на средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin* (χ^2 = 84.6; P < 0.0001). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез Tukey тест са обозначени с различни букви.

Разлика в интензивността на болката, изчислена като % от изходните показатели

Таблица 13 Основни извадъчни показатели на процента намаляване интензивността на болката спрямо VAS в baseline при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin*.

време	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
M1	32	10.0	100	59.2	25.7	4.5	62.6
M3	32	40.0	100	84.8	15.5	2.7	84.0
M6	32	77.8	100	93.9	8.7	1.5	100.0



Фиг. 20 Сравнение на % намаляване на интензивността на болката спрямо baseline при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin*. (χ^2 = 39.9; P < 0.0001). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез Tukey тест са обозначени с различни букви.

Таблица 14 Сравнение на пациентите със ЗД тип 2 с липсваща и лека болка след 6 месечно лечение с *pregabalin* по пол, възраст и изходни стойности за сила на болката преди лечението

фактор		**липсваща болка**	**лека болка**	**тест**	***P***
пол	мъже бр.(%) жени бр.(%)	11 (52.4%) 10 (47.6%)	6 (54.5%) 5 (45.5%)	□^{2}=0.07	0.798
възраст	mean±std.err.	66.9 ± 4.5	63.5 ±3.7	t = 1.39	0.174
baseline	mean±std.err.	53.3 ± 3.1	59.5 ± 2.1	t = 3.37	0.181

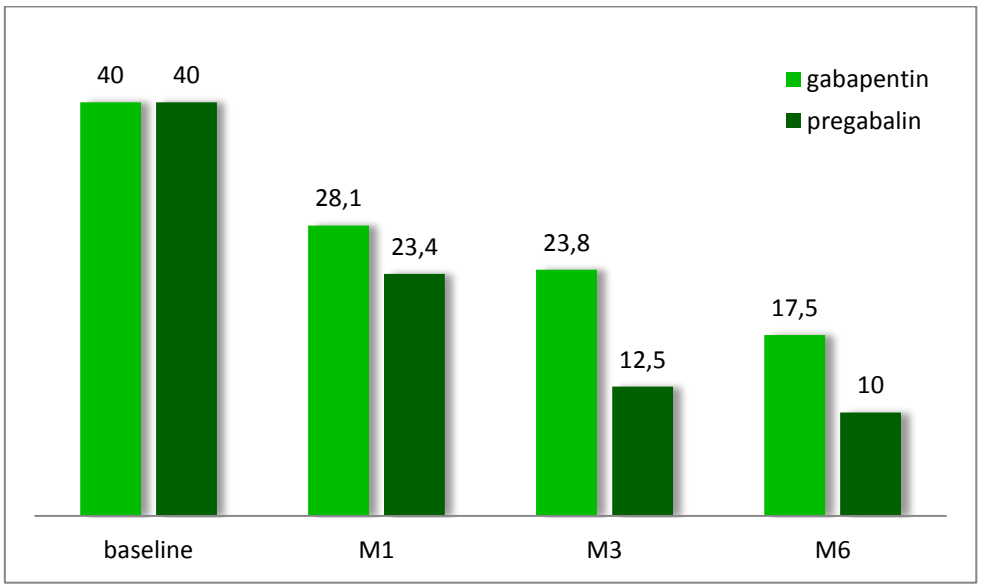
Установяват се недостоверни различия по пол, възраст и изходни стойности за сила на болката по VAS.

Сравнение на *gabapentin* и *pregabalin* при пациенти със ЗД тип 1

Групите пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* не се различават достоверно по средните стойности за сила на болката преди започване на лечението [baseline показател (t = 1.58; P = 0.120)].

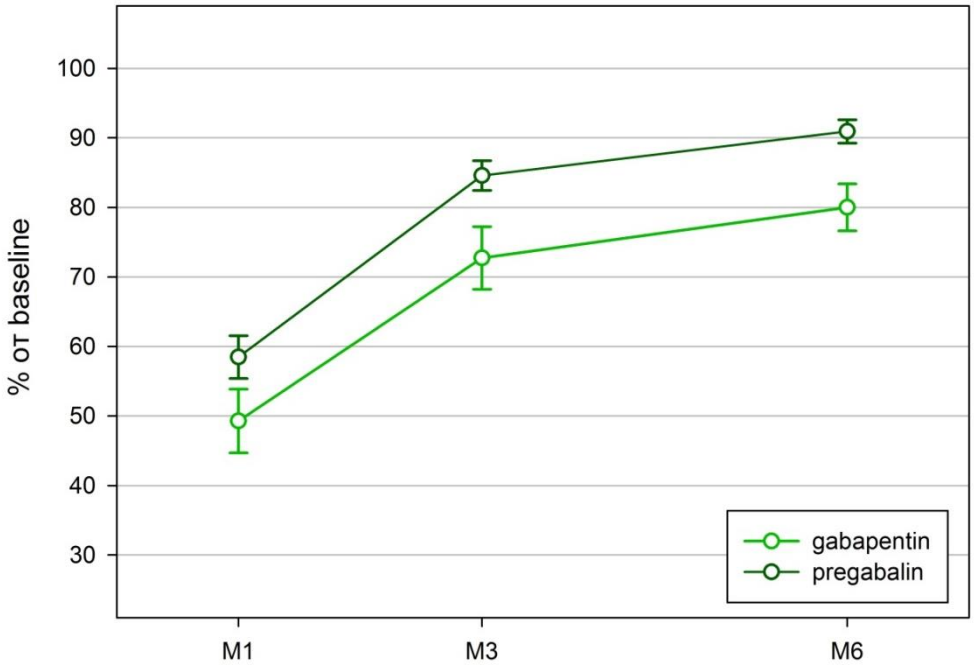
Констатирани са различия във възрастта на включените в проучването пациенти, както следва: в групата пациенти със захарен диабет тип 1, получаващи *gabapentin* е 64,8 години, а в групата със захарен диабет тип 1, на лечение с *pregabalin* е средно 55,3 години.

Процентът на пациентите лекувани с *pregabalin*, при които след 6 месеца липсва всякаква болка е 1,6 пъти по-голям, в сравнение с този на пациентите, лекувани с *gabapentin* (50% срещу 31%). На шестия месец от проучването, по време на последната визита е установено, че делът на пациентите лекувани с *gabapentin* с „лека болка“ е 1,4 пъти по-висок спрямо този при пациентите с *pregabalin.* В процеса на лечението средните стойности на VAS (mm) в групата с „лека болка“ намаляват, но при *gabapentin* те са по-високи, отколкото при *pregabalin*.



Фиг. 21 Сравнение на средните стойности на VAS (mm) при пациенти със ЗД тип 1 от групата с лека болка, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* за периода на изследването

Сравнение по % намаляване интензивността на болката спрямо изходните стойности:



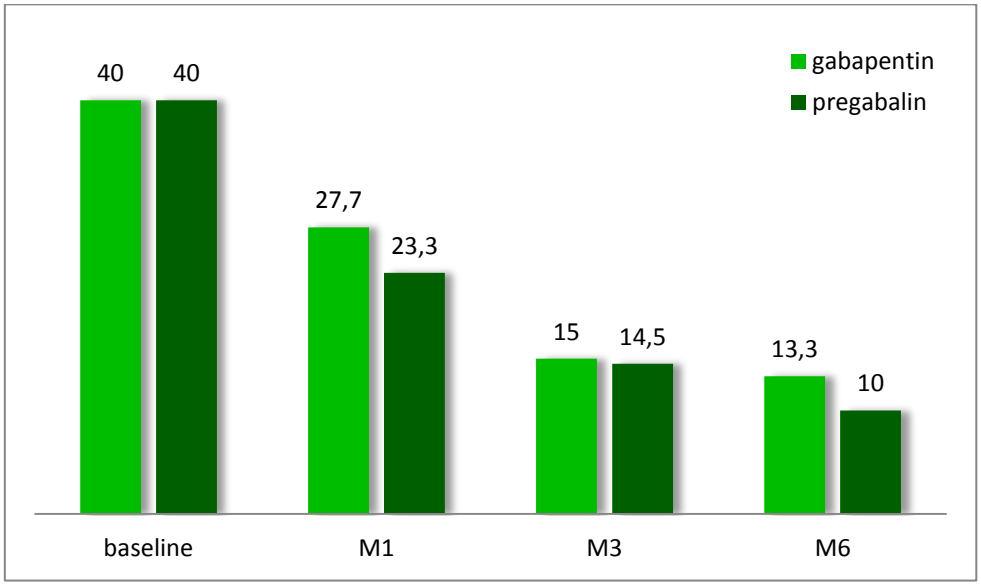
Фиг. 22. Сравнение между пациентите със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* по % намаляване интензивността на болката спрямо baseline за периода на проучването

Тестът на Mann-Whitney показа достоверни различия между групите пациенти със ЗД тип 1, лекувани шест месеца с *gabapentin* и *pregabalin* по средния процент намаляване интензивността на болката ($U = 303$; $P = 0.016$).

Сравнение на *gabapentin* и *pregabalin* при пациенти със ЗД тип 2

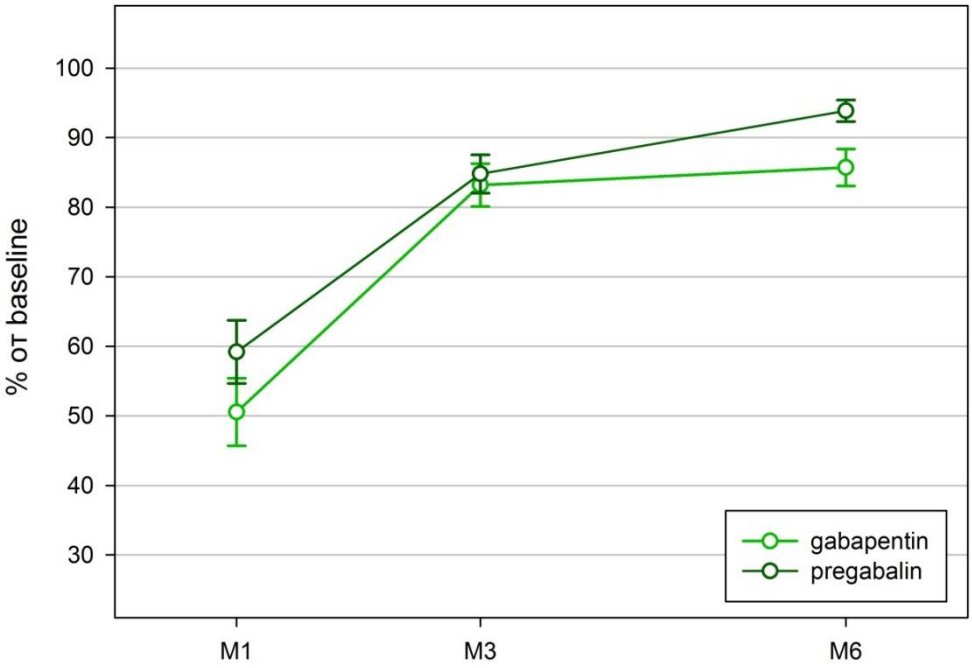
Групите пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* не се различават по средните стойности за сила на болката преди започване на лечението ($U = 452$; $P = 0.694$). Установени са различия във възрастта на пациентите в двете групи, както следва: при пациентите със захарен диабет тип 2, лекувани с *gabapentin* средната възраст е 68,7 години, докато при

пациентите със захарен диабет тип 2 на лечение с *pregabalin* средната възраст е 57,7 години. На шестия месец делът на пациентите, лекувани с *pregabalin*, при които липсва болка е също 1,6 пъти по-висок, в сравнение с този при пациентите на лечение с *gabapentin* (65,6% срещу 40%), а делът на пациентите с лека болка – по-малък (34,4% срещу 60%). Средните стойности на VAS (mm) в групата с „лека болка“ при *pregabalin* са по-ниски.



Фиг. 23 Сравнение на средните стойности на VAS (mm) при пациенти със ЗД тип 2 от групата с лека болка, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* за периода на изследването

Сравнение по % намаляване интензивността на болката спрямо изходните стойности



Фиг. 24 Сравнение между пациентите със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* по % намаляване интензивността на болката спрямо изходните стойности за периода на проучването

Средните стойности на % намаляване интензивността на болката спрямо изходните стойности по VAS при пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* се различават достоверно ($U = 788$; $P = 0.017$) след 6 месечно лечение.

Резултатите показват сигнификантно намаление в показателите на VAS в края на проучването. Подобрението на показателите за болката бяха наблюдавани в края на първия месец и останаха такива през целия период на проучването ($P<0.001$). Ефикасноста на *gabapentin* и *pregabalin* в облекчаването на невропатната болка беше сходна. Намаляване интензитета на болката беше сигнификантно при пациентите лекувани с *pregabalin* в продължение на 6 месеца ($P < 0.05$). В края на шестия месец установихме съществена разлика в ефектите на *pregabalin* и *gabapentin* ($P < 0.05$). Не се

беше установена корелация между ефикасността на двете активни вещества по отношение намаляване силата на болката и възрастта на пациентите. Установено е, че габапентиноидите са с добра поносимост и не се наложи преустановяване на лечението поради неочаквани и/или сериозни НЛР.

3. Регулаторни:

Беше проучена документацията на 11 активни вещества, които са в състава на 70 лекарствени продукта, разрешени за употреба в България и/или други държави членки на Европейския съюз, по национална, децентрализирана и централизирана процедура. 11 от тях не притежават валидно разрешение за употреба в България, като при два продукта процедурата за разрешаване за употреба все още не беше приключила. 27 продукта са получили разрешение за употреба по национална процедура, а два продукта са разрешени за употреба по централизирана процедура (използван като референтен продукт). (Фиг. 25).



Фиг. 25 Разпределение по активни вещества

Профилите на безопасност на генеричните лекарствени продукти, разрешени за употреба по силата на ЗЛПХМ по национална процедура или по DCP/MRP са напълно хармонизирани с тези на референтните лекарствени продукти и не бяха установени никакви пропуски или неточности в начина им на представяне. НЛР са структурирани според изискванията по системо-органни класове и честота и са в съответствие с представената подкрепяща документация в Модули 2.5, респ. модул 5 от досието на лекарствените продукти.

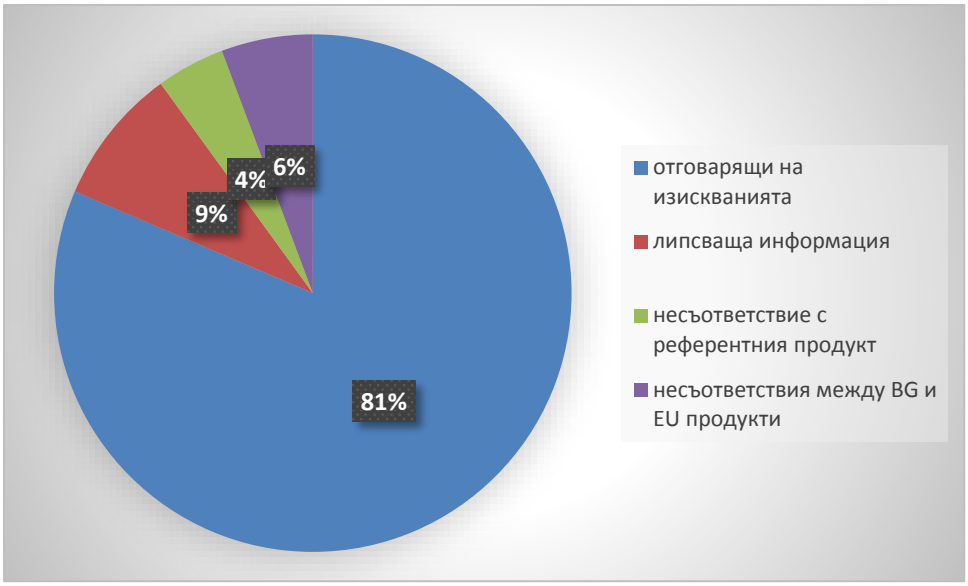
При лекарствените продукти разрешени за употреба преди влизане в сила на ЗЛПХМ на 13.04.2007 година се установиха известни различия в информацията, както между референтен и генерични продукти, така и между отделните разрешения за употреба на един и същ лекарствен продукт в различни дължави членки на ЕС. Налице е непълно представяне на НЛР в информацията за продуктите за България или неправилното им разпределяне в отделните системо-органни класове, или по честота. Информацията за продуктите е в неактуален формат. (Quality Review of Documents) В КХП на амитриптилин, единствен генеричен продукт, разрешен за употреба в България липсват някои НЛР, които са отразени в информацията за продукти на територията на ЕС. Сходна е и ситуацията с информацията за *clomipramine*-съдържащия референтен лекарствен продукт *Anafranil*. Всяко добавяне или отпадане на НЛР следва да бъде добре обосновано от притежателя на разрешението за употреба. Установените несъответствия в групирането по честота между продуктовата информация на различните лекарствени продукти, освен ако не е подкрепена от безспорни данни е неприемлива от регулаторна гледна точка.

Направеният преглед на досиета на цитираните лекарствени продукти очертава ясна и съществена разлика в клиничната документация (Модул 2.5, модул 5, КХП и ЛП) между досиетата на всички лекарствени продукти,

разрешени за употреба преди влизане в сила на ЗЛПХМ (2007 г.) и тези на продуктите, получили разрешение за употреба след присъединяване на България към ЕС. Приложената подкрепяща разрешението за употреба клинична документация (в Модул 2.5 и Модул 5 от досието) на генеричните лекарствени продукти, разрешени за употреба преди влизане в сила на ЗЛПХМ (2007 г.) е непълна и не отговаря на съвременните изисквания.

За продуктите, получили разрешение за употреба след присъединяване на България към ЕС, респ. след въвеждане на съвременните регулаторни норми в българското фармацевтично законодателство, в ИАЛ са представени досиета с цялата необходима документация. От тях, само за четири активни вещества са представени проучвания при възрастни и/или изтощени пациенти. В хода на жизнения цикъл на ЛП са представени и/или актуализирани планове за управление на риска за същите продукти. Тази констатация обаче не е валидна за продуктите, които са на пазара от десетилетия.

При систематичния преглед на кратките характеристики на лекарствените продукти и подкрепящата разрешенията за употреба документация бяха идентифицирани 2 големи групи лекарствени продукти, както следва: продуктите получили разрешение за употреба след 2007 г, при внимание към съвременните стандарти в регулацията и особено тези, разрешени за употреба по DCP/MRP отговарят изцяло на стандартите и на референтния за даденото активно вещество продукт. За лекарствените продукти разрешени преди десетилетия, по национална процедура бяха установени съществени липси в информацията касаеща пациентите в старческа възраст (>65 години).



Фиг. 26 Несъответствия и липсваща информация за пациентите над 65 години за всички прегледани ЛП



Фиг. 27 Несъответствия и липсваща информация в КХП и ЛП за пациентите над 65 години при РУ, по национална процедура

При 48% от лекарствените продукти, получили разрешение за употреба преди 2007 г. (по чисто национална процедура) са констатирани:

- Несъответствия с референтния продукт;
- Несъответствия с информацията за безопасност между отделните генерични продукти;
- Липсваща информация за безопасност;

Установени са съществени липси в информацията касаеща пациентите в старческа възраст (>65 години) при НП.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Експерименталните резултати показват, че *gabapentin* и *pregabalin* атенюират проявите на тактилна и термална хипералгезия при плъхове. Ефектите са сравними при CCI модела на невропатна болка и при модел на STZ-индуцирана диабетна невропатия. Проучването демонстрира, че приложението на *gabapentin* или *pregabalin* има изразен анти-алодиничен ефект в модели на невропатна болка при плъхове. Прилагането на което и да е от двете активни вещества резултира до повишаване на праговете за алодиния и топлинна хипералгезия. Не са наблюдавани седация и/или моторни нарушения като следствие от прилагането на проучваните медикаменти, което предполага, че седацията не е елемент от механизмите за атенюиране на алодинията.

Проведените и представени по време на разрешаването за употреба пре-маркетинговите проучвания за ефикасност на *pregabalin* и *gabapentin* са плацебо-контролирани и липсват сравнителни проучвания (*head-to-head comparative clinical trials*). Систематичният преглед на наличните в PubMed базата-данни публикации показа само едно сравнително проучване относно

ефикасността на двете активни вещества за овладяване на болката при диабетна невропатия (Athanasakis, et al., 2013). Препоръките на Dworkin et al. (Dworkin RH, 2010; 85 (3 Suppl.)) относно фармакологичното овладяване на болката определят двете активни вещества като средства на първи избор: “Recommended first-line treatments include certain antidepressants (i.e., tricyclic antidepressants and dual reuptake inhibitors of both serotonin and norepinephrine), calcium channel α2-δ ligands (i.e., gabapentin and pregabalin), and topical lidocaine.”

Сравнителните проучвания и мета-анализи предполагат, че аналгетичната активност и ефикасност на *gabapentin* и *pregabalin* може би ще са по-слабо изразени спрямо тези на трицикличните антидепресанти. Независимо от това, сравнителните проучвания за ефикасност при пациенти със сходни демографски и клинични характеристики са недостатъчни за оценка ролята на тези лекарства в рационалната фармакотерапия на невропатната болка.

Резултатите от проучването показват че подобрението в жизнената активност на пациентите и тяхното качесво на живот, в отговор на лечение с *pregabalin* и *gabapentin* корелират със степента на облекчаване на болката. Данните предполагат, че в сравнение с изходните стойности на VAS лечението с *pregabalin* в дози от 300 mg/дневно или *gabapentin* в дози от 900 mg/дневно е ефективно и добре поносимо при пациенти с умерено тежка диабетна полиневропатия. Краткосрочното лечение с двете активни вещества води до сходно по степен облекчаване на болковата симпотматика, въпреки че шест-месечната терапия с *pregabalin* беше убедително по-ефективна и по-добре понесена от пациентите (ЗД тип 1 $P = 0.016$; ЗД тип 2 $P = 0.017$).

Най-честият страничен ефект и при двата медикамента е появата на световъртеж и залитане в началото на лечението, което налагаше по-бавно

покачване на дозата или връщане на по-ниско ниво до преодоляване на оплакванията.

Фармацевтична регулация на продуктите:

Прави впечатление, че като цяло броят на проучванията върху безопасността и ефикасността на лекарствените продукти при възрастни пациенти е много малък. Обикновено се екстраполира информацията, получена при проучванията при хора на възраст 18-65 години. Същото се наблюдава и при проучванията за фармакокинетичните особености на активните вещества. Данните от регулаторни органи (Montero, 2012) в областта на фармацевтичната регулация до момента показват, че клиничните проучвания на лекарства (пре- и пост-маркетингови), при които е допуснато включването на възрастни хора са не повече от 30% от общия брой провеждани в ЕС проучвания. Анализът на дизайна на множество проведени клинични проучвания е показал, че старческата възраст е един от най-често използваните критерий (25,5%) за изключване (невключване) на пациенти в клинични проучвания (Cherubini, 2011).

При сравняване на одобрените терапевтични индикации с указания от националния консенсус за лечение на невропатна болка и препоръките на цитирани по-горе международно утвърдени ръководства, установих възможност за неодобрено приложение на част от продуктите (*off-label use*). Законодателството на ЕС не регулира „*off-label use*“ на лекарствените продукти. Тъй като разрешението за употреба дефинира кои са одобрените терапевтични показания, всяко отклонение от тези условия остава отговорност на предписващите лекарството лекари. Отговорността на притежателите на разрешението за употреба в случай на неблагоприятни последствия за пациентите се ограничава само до приложението на съответния лекарствен продукт при правилна употреба, т.е. в съответствие

с условията, разписани в разрешението за употреба. По този начин, проблемите остават за решаване на национално ниво.

Предписвайки *off-label* лечение, лекарят поема специфична отговорност, тъй като формално погледнато той/тя предписва нещо, за което регулаторните органи не са установили дали е ефикасно и/или безопасно. Дори и при благоприятен краен резултат от лечението, лекарите са уязвими с подобно решение.

Допълнително трябва да се има предвид, че за постигане на благоприятните ефекти на лекарствения продукт при всеки един пациент от голямо значение е правилната му употреба/приложение. Съобразно настоящото ръководство за КХП/ЛП, таргетната популация за лекарствения продукт и нейното подходящо представяне трябва да бъдат ясно и достъпно описани. В някои случаи се препоръчва включване на специални предупреждения за специфичната популация пациенти, както и описването на рисковете при употребата на продукта. Пациентите в старческа възраст са със значително по-висок риск за неправилна употреба на ЛП поради различни причини, включително недостатъчно ясни указания относно дозировката и начина на употреба. Това са основни елементи от листовката за пациента и достъпността на поднесената информация е съществен елемент от оценката за издаване на РУ – тест за четимост на листовката (*readability test*). Резултатите от прегледаните листовки за пациентите на проучваните лекарствени продукти се припокриват с резултатите от оценката на КХП, описани по-горе.

Като се има предвид непрекъснато нарастващата популация от пациенти в тази възрастова група, считаме че е назряла необходимостта от определяне на конкретни изисквания към цялостната информация за лекарствените продукти, по отношение на употребата им при хората в старческа възраст. Съвременното ръководство посочва, че за лекарства

използвани за лечението на заболявания, които се срещат при пациенти в старческа възраст, включването на поне 100 участници в клинично проучване би позволило откриването на клинично значими различия. (International Conference of Harmonisation, 1993) За одобряването на информацията за продуктите (КХП и ЛП), разрешени за употреба по национална и/или децентрализирана (DCP & MRP) процедури, отговорност носи изцяло националния регулаторен орган на съответната държава.

Поради особеностите на популацията пациенти над 65 годишна възраст е необходимо да се обмисли дали дадена ЛП е подходяща за различните подгрупи в целевата група пациенти и в местата, където продуктът е предназначен да бъде използван. За продуктите, за които адекватното спазване и дозирането от страна на пациентите са критични, надеждността на информацията в листовката за потребителя (пациента) трябва да бъде проверена в подгрупата, където приложението им е най-вероятно да причини проблеми. Би трябвало да се насърчават всички алтернативни стратегии за самостоятелна употреба. Като признаваме, че възрастните хора може да се нуждаят от помощ, трябва да се обмисли дали е необходимо да се включат конкретни инструкции за хората, които са грижат за тях.

В заключение, застаряването на населението се съпровожда от повишена честота на постепенно намаляващи функции на човешките органи, водещи до голямо разнообразие от увреждания и впоследствие повишен риск от практически проблеми с лекарствената терапия. С оглед на съответните различия във всяко от тези увреждания възрастните хора представляват много разнородна група, която може да бъде по-добре класифицирана според специфичните им потребности, отколкото по хронологична възраст. Те изискват специфични мерки във фармацевтичното разработване на лекарството (т.е. при избора на начина на

приложение, вида(-овете) на лекарствената форма, честота на дозиране, система за затваряне на контейнера, инструкции за потребителя в КХП, ЛП и / или върху опаковката).

VI. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

Изводи

1. *Gabapentin* и *pregabalin* намаляват тактилната и топлинна свръхчувствителност при плъхове. Ефектът е сравним при плъхове с CCI на седалищния нерв или STZ-индуцирана диабетна невропатия.
2. Предклиничните и клинични проучвания с *gabapentin* и *pregabalin* доказват, че тези медикаменти са ефективни средства за облекчаване проявите на невропатна болка с много добър профил на безопасност.
3. *Gabapentin* и *pregabalin* са ефективни аналгетици (резултат от VAS) при пациенти с диабетна невропатия. *Pregabalin* проявява по-висока ефективност от *gabapentin* само при дългосрочно лекувани пациенти.
4. В края на шестия месец установихме съществена разлика в ефектите на *pregabalin* и *gabapentin* ($P < 0.05$). Не беше установена корелация между ефикасността на двете активни вещества по отношение намаляване силата на болката, пола и възрастта на пациентите, както и по отношение на типовете захарен диабет.
5. Всички продукти, разрешени за употреба по ЗЛАХМ (Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина от 1995 г) и подкрепящата РУ документация, към момента на проучването не отговарят на съвременните регулаторни изисквания.

Приноси с фундаментален и приложен характер

1. Разработени бяха два адекватни модела на невропатна болка, които отразяват специфики в ефектите на антиконвулсантите при овладяването на невропатна болка.
2. Съпоставимите ефекти на габапентиноидите при животински модели на невропатна болка и при пациенти с диабетна невропатия предполагат включването на подобни патофизиологични механизми.
3. Установено е, че ефикасността на *pregabalin* е статистически значимо по-изразена спрямо *gabapentin* след 6 месеца лечение при пациентите с диабетна невропатия, като липсва корелация по пол, възраст и тип диабет. Това улеснява избора на медикамент като първа линия терапия на невропатната болкова симптоматика при пациентите със захарен диабет.
4. Установена беше ясна необходимост от предприемане на мерки за хармонизиране на документацията на всички лекарствени продукти, включени в международните и национални препоръки за лечение на невропатна болка по отношение на всички реквизити за ефикасност и безопасност при специалните популации пациенти.

Препоръки

1. Въвеждане на нов подход при оценката на ЛП и определяне на конкретни изисквания към цялостната информация за лекарствените продукти, по отношение на употребата им при хората в старческа възраст.
2. Да се насърчава ориентираният към пациента подход при цялостното разработване на документацията за всеки един лекарствен продукт.

3. Да се обмисли въвеждане на информирано съгласие при необходимост от употреба на лекарства извън одобрените им показания, особено в случаите когато се касае за нови лекарствени продукти/активни вещества, за които няма натрупан достатъчно опит и постмаркетингови данни за безопасност. Относно *off-label use* са възможни две решения, които не влизат в противоречие с фармацевтичната регулация:
   - Да се състави списък на лекарства с тяхната употреба извън одобрените показания, който да е подкрепен от научни доказателства. Подобен списък би могъл да значително да облекчи лекарите и да предостави достъп до информация и на двете заинтересовани страни;
   - Да се разработи и прилага процедура за оценка и одобрение на специфични терапии *off-label,* извършвана от експертна група/научно медицинско дружество;

   И двата варианта биха облекчили лекарите по отношение на етични и законови парадокси, свързани с употребата *off-label* от една страна. От друга страна това би означавало по-безопасен и хомогенен подход в лечението на засегнатите пациенти.

VII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Surcheva S, **Todorova L**, Maslarov D, Vlaskovska M. Preclinic and clinic effectiveness of gabapentin and pregabalin for treatment of neuropathic pain in rats and diabetic patients; Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2017 (31):568-573 ***IF=1.5***

2. **Todorova L**, Surcheva S, Vlaskovska M. Medicinal products for treatment of neuropathic pain - regulatory problems in elderly, Pharmacia, 2017;65(2):12-22

3. Митев В, Сурчева С, Масларов Д, **Тодорова Л**, Ръткова М, Власковска М. Етични проблеми при експериментално и клинично проучване на болка и аналгетици. „Сборник IX на международната конференцията по етика", 2013:182-184

4. **Тодорова Л**, Сурчева С, Власковска М. Регулаторни изисквания към лекарствените продукти при пациенти в старческа възраст, Наука Фармакология, 2012; (1):18-20

5. **Тодорова Л**, Масларов Д, Сурчева С, Власковска М. Лечение на невропатна болка с централен произход - лекарствени продукти, потенциални взаимодействия и нежелани реакции; Наука Фармакология, 2015 (1), 14-18

6. **Тодорова Л**, Сурчева С, Цеков В, Масларов Д, Власковска М. Трициклични антидепресанти (амитриптилин) и мястото им в лечението на болезнената диабетна полиневропатия; Наука Фармакология, 2014 (1):31-4

7. Енцман Х, Кестнер Б, **Тодорова Л**. Съвременни аспекти на европейските регулации на лекарствата-сираци. Наука Фармакология, 2012 (2),8-16

8. Todorova L, Popova M, Peycheva M, Vlaskovska M. Off-label use of medicinal products – problem statement in Bulgaria; Наука Фармакология, 2015(2), 8-12

9. Committee for Advanced Therapies (Schneider K – corresponding author; **Todorova L** as a member of CAT) Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them, Nature reviews/Drug Discovery, 2010 (9), 195-201

УЧАСТИЯ В НАЦИОНАЛНИ И МЕЖДУНАРОДНИ КОНГРЕСИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Todorova L**, Surchev K, Maslarov D, Vlaskovska M. European recommendations for the treatment of pain in elderly, XI International Congress of medical sciences, Sofia 03-06 May 2012;

2. Масларов Д, Нисимов И, **Тодорова Л**, Сурчева С, Власковска М. Модулиране на аналгетичната активност на нестероидните противовъзпалителни средства, опиоидите и антиепилептичните медикаменти от benfotiamin. VI национална конференция за изследване и лечение на болката с международно участие, Хисаря, 31.05 – 02.06.2012

Bibliography

Athanasakis, K., Petrakis, I., Karampli, E., Vistou, E., Lyras, L., & Kyriopoulos, J. (2013). Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain assocoated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek healthcare settings. *BMC Neurology*, 13-56.

Bennett, G., & Xie, Y. (1988;33(1)). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* , 87-107.

Bockbrader HN, W. D. (2010;49(10)). A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinetics* , 661-9.

Cherubini, A. (2011). The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure. *Archives of internal medicine*, 550-6. doi:10.1001/archinternmed.2011.31

Dworkin RH, O. A. (2010; 85 (3 Suppl.)). Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.*, 3-14.

Finnerup, N., Attal, N., Haroutounian, S., & al., e. (2015; 14). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* .

Fudin, J. (n.d.). How Gabapentin Differs From Pregabalin. Retrieved from Available from: http://www.pharmacytimes.com/contributor/jeffrey-fudin/2015/09/how-gabapentin-differs-from-pregabalin.

Gregory, N., Harris, A., Robinson, C., Dougherty, P., Fuchs, P., & Sluka, K. (2013, November). An overview of animal models of pain: disease models and outcome measures. *Journal of Pain*. doi:10.1016/j.jpain.2013.06.008

International Conference of Harmonisation. (1993). Studies in support of Special Poppulation: Geriatrics. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf

Jensen, M., Chen, C., & Brugger, A. (2003;4). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* , 407-14.

Montero, D. (2012). Pharmacovigilance and the elderly: Some proposals for improvement. European Medicines Agency. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/04/WC500125152.pdf

NICE, C. f. (November 2013, last review December 2014). *NICE Clinical guideline [CG173]; Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist*

settings. National Institut for Health and Care Excellence. Retrieved from http://guidance.nice.org.uk/CG173

Surchev, L. K., Surcheva, S. K., Yanev, N. S., Kasakov, L. N., & Vlaskovska, M. V. (2009). Comparison of themorphological findings in two rat models of neuropatic pain. *J Biomed Clin Res Suppl 1, Vol. 2, No. 2*, 58-60.

(2007). *Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина.*

VIII. SUMMARY

After years of neglect, the medical problems related to pain as a medical problem and its treatment attract attention of healthcare profesionals and public. The main reasons for that include high prevalence of pain, persistent evidence of undertreatment, and an increasing number of reports of unintended consequences of inadequate treatment methods.

Persistent pain in elderly patients is a widespread problem associated with the relatively high level of disease in this patient population. There are lots of local regulatory issues and inconsistencies related to the meidcinal products used to relieve complaints of neuropathic pain in special patient populations, particularly in the elderly (over 65 years of age).

According to EUROSTAT forecasts, over 21% of Bulgarian population will be over 65 years of age in 2020 (17.2% in 2005, 17.8% in 2010, and 2030 expected to reach 25.6%). The large heterogeneity of the health status in the elderly affects the effect of neuropathic pain, the assessment of pain and co-morbities and the choice of therapy, especially in people with impaired general condition. In view of this, and given the specific pharmacokinetic changes in this patient population, we believe that the need to define specific requirements for overall information on medicinal products as regards their use in the elderly is ripe.

In the present dissertation are presented experimental and clinical observations, results of the treatment of neuropathic pain with modern methods and adverse drug reactions as well as regulatory problems with the medicinal products recommended for the treatment of neuropathic pain and their use in elderly patients.

Objective: Experimental, clinical and regulatory studies on optimizing the efficacy / risk ratio of anticonvulsants in different types of neuropathic pain

Materials and methods used: Male white rats (Wistar), weighing 200-220 g. Eight (8) experimental animals were included in each of the groups. Sigma-Aldrich substances were used as well as Neurontin (gabapentin) and Lyrica (pregabalin). All in vivo experiments and manipulations have been approved by the Ethics Committee for Research at the Medical University of Sofia.

Valid models of neuropathic pain and diabetes mellitus were used as follows: CCI and STZ-induced diabetes mellitus. The development of neuropathy was traced over time by paw withdrawal test and plantar heat test. The disorders in the hind paws were assessed by an incapacitance test. To verify the progression of hyperalgesia or allodynia, pain hypersensitivity has been evaluated several times before CCI (baseline), on day 14 post surgery and on day 21 of STZ-induced diabetes. Using a stomach tube, orally, gabapentin (60 mg / kg) [the trade name Neurontin, MAH Pfiser Europe MA EEIG, UK] or pregabalin (30 mg / kg) [the trade name Lyrica, PRS Pfizer Limited, UK] dissolved in 2 ml of saline have been administered.

After the CCI, at day 14 it was found that rats with a CCI model of neuropathic pain showed typical behavioral symptoms of spontaneous pain (limb support, avoiding the injured limb). Studies performed on day 14 show marked tactile and thermal hyperalgesia. One hour after the administration of gabapentin and pregabalin, a re-evaluation of the various manifestations of neuropathic pain was performed.

One hour after the oral administration of gabapentin (60 mg / kg) or pregabalin (30 mg / kg), the paw withdrawal threshold (PWT) was significantly increased in response to tactile

(von Frey) stimuli. Simultaneously, a plantar heat test was performed. Paw withdrawal time is similar in both groups of animals. The results show that drugs significantly weaken the thermal hyperalgesia in the plantar heat test ($P < 0.05$) one hour after administration. Latency withdrawal time was similar in the gabapentin (60 mg / kg) or pregabalin (30 mg / kg) groups.

In rats with diabetes, the presence of neuropathy (significant thermal hypersensitivity) was assessed on day 21 after the onset of diabetes. The administration of gabapentin (60 mg / kg) significantly increased the paw withdrawal threshold in PWT. The lower paw withdrawal threshold in rats with diabetes recovered to normal after pregabalin administration. Latency withdrawal time was similar in the gabapentin (60 mg / kg) or pregabalin (30 mg / kg) groups. Graphical differences are not statistically significant.No significant weight loss was seen in rats with diabetes, and none of the two active substances tested altered the baseline.

The clinical trial was conducted in 130 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, with diagnosed painful diabetic polyneuropathy with duration of complaints more than 12 months and pain intensity over 40 mm as assessed by VAS. Patients were treated with gabapentin or pregabalin at the recommended doses. Four visits were conducted, during each of them the intensity of the pain (VAS) was assessed. The patient groups were comparable in terms of gender, age, and baseline clinical characteristics.

In order to determine whether the intensity of pain significantly decreased during the course of treatment, a dispersion analysis was performed for each patient group, as well as a post-hoc analysis of disperse pairs was also performed.

A positive and reliable correlation between pain intensity after 6 months of treatment with gabapentin and pregabaline and baseline VAS was found. Such a correlation with the age of the patients is lacking. The ratio of men: women in groups with missing and mild pain is the same. The mean age and pain value of VAS (mm) as baseline did not differ significantly. However, the results may also be due to the fact that the sample is small or that the distribution of the values is not in the whole spectrum.

Groups of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus treated with gabapentin and pregabalin did not differ reliably from the mean values for pain intensity at baseline. The percentage of patients treated with pregabalin after 6 months, with no pain was 1.6 times greater than that of patients treated with gabapentin (50% vs. 31%). At the sixth month of the study, at the last visit, the proportion of patients treated with gabapentin with "mild pain" was 1.4 times higher than that of pregabalin patients. In the treatment process, mean VAS (mm) in the "mild pain" group decreased, but with gabapentin they were higher than with pregabalin.

The Mann-Whitney test showed significant differences between groups of patients with type 1 diabethes who had been treated for 6 months with gabapentin and pregabalin at the mean pain reduction rate. The same is true for patients with type 2 diabetes. No correlation has been established between the efficacy of the two active substances in reducing the pain and age of the patients. Gabapentinoids were found to be well tolerated and no treatment was required due to unexpected and / or serious ADRs.

Regarding the regulatory issues, to be identified a systematic literature review of the documentation available in the BDA on medicinal products included in the recommendations for the treatment of neuropathic pain has been conducted. Selected medicinal products for analysis have been identified as being recommended for the treatment of neuropathic pain and

relevant to the elderly population, including both medicinal products authorized for use via national procedure and those authorized for use under DCP/MRP. The materials used are related to the documentation of national authorization procedures of medicinal products, which is regulated by the LMPHM. The analysis was made to assess whether data on the geriatric population were accurately presented in product information.

The dossier of 11 active substances, which are comprised of 70 medicinal products authorized in Bulgaria and / or other Member States, have been reviewed.. 11 of them did not have a valid marketing authorization in Bulgaria, and for two products the marketing authorization procedure has not yet been completed. 27 products have been authorized under the national procedure and two products are authorized under a centralized procedure.

The safety profiles of generic medicinal products authorized under the LMPMM via NP or DCP / MRP are fully harmonized with those of the reference medicinal products and no omissions or inaccuracies have been identified in their presentation. ADRs are structured according to System-Organ-Class and frequency requirements and are in compliance with the supporting documentation submitted in Modules 2.5 or Module 5 of the dossier for medicinal products.

In the review of the Summary of Product Characteristics of Medicinal Products and supporting documentation, 2 large groups of medicinal products were identified as follow: Products licensed after 2007, taking into account current regulatory standards, especially those authorized for use under DCP / MRP fully comply with the standards and the reference product for the active substance. For medicinal products authorized decades ago, via pure national procedure, significant information gaps for elderly patients (> 65 years) have been identified.

In 48% of the medicinal products authorized prior to 2007 (purely national procedure):

- Inconsistencies with the reference product;
- Discrepancies with safety information between generic products;
- Missing safety information;

To sum up:

1. Gabapentin and pregabalin reduce tactile and thermal hypersensitivity in rats. The effect is comparable in rat with CCI or STZ-induced diabetic neuropathy.
2. Non-clinical and clinical studies with gabapentin and pregabalin demonstrated that these drugs are effective agents for relieving neuropathic pain with a very good safety profile.
3. Gabapentin and pregabalin are effective aduvant analgesics for patients with diabetic neuropathy. Pregabalin demonstrates higher efficacy than gabapentin in long-term use.
4. At the end of the sixth month, we found a significant difference in the effects of pregabalin and gabapentin ($P < 0.05$). There was no correlation between the efficacy of the two active substances in reducing the pain, gender and age of the patients as well as in the type of diabetes mellitus.
5. All products authorized for use under the Medicines and Pharmacies in Human Medicine Act (1995) and supporting documentation of the MA at the time of the study do not meet the current regulatory requirements.

Бих искала да изкажа моите сърдечни благодарности:

На моите научни ръководители:

проф. Сурчева и

проф. Масларов, както и

на проф. Мила Власковска, научен консултант,

за отделеното време, внимание, усилия, подпомагайки работата и израстването ми в сложната материя на лечението на болката като цяло и невропатната болка, в частност.

На ръководството и колективите на:

Катедрата по фармакология и токсикология и

Клиниката по нервни болести към I МБАЛ, София

за съпричастността.

На доц. Асена Стоименова, директор на ИАЛ, за това че винаги е била за мен вдъхновение с неспирния си стремеж към знание и научни постижения.

На семейството ми, за търпението, разбирането и подкрепата през изминалите години.