



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

*Дисертационен труд за придобиване
на образователна и научна степен
„доктор”*

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

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

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ	7
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
1. БОЛКА	9
1.1. Класификация на болката	11
1.2. Патогенетична класификация на болката:	14
1.3. Механизми на болката	17
1.4. Остра болка – механизъм.....	24
1.5. Невропатна болка	25
1.6. Патогенеза на невропатната болка.....	34
2. ФАРМАКОТЕРАПИЯ НА НОЦИЦЕПТИВНАТА БОЛКА	39
2.1. Нестероидни противовъзпалителни средства. Неопиоидни аналгетици	40
3. ФАРМАКОТЕРАПИЯ НА НЕВРОПАТНА БОЛКА	44
3.1 Антидепресанти.....	46
3.2 Антиконвулсанти	50
3.3. Други	54
3.4. Съвременни подходи в лечението на невропатната болка.....	55
4. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ	57
5. РЕГУЛАЦИЯ	62
5.1. Конвенционални лекарствени продукти	62
5.2. Съвременните методи за лечение	65
5.3. Специални популации пациенти	67
6. ПРОБЛЕМИ	68
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ:	72
Цел	72
Задачи:	72
IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	74
1. <i>In vivo</i> методи.....	74
1.1. Експериментални животни:	74
1.2 Модел на невропатна болка:	74
1.3 Модел на захарен диабет:	75
2. Тестове за отчитане на алодинични прояви	76
2.1. <i>Paw withdrawal test</i> (тест за отдръпване на лапата).....	76
2.2. <i>Plantar heat test</i> :.....	77

2.3 <i>Incapacitance test</i>	78
3. Клинични: дизайн и методи	80
3.1. Дизайн на клиничното проучване и използвани методи	80
4. Статистически анализ	84
5. Систематичен литературен преглед	85
V. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ	87
1. Експериментална невропатна болка при плъхове.....	87
<i>Raw withdrawal test</i>	88
2. Невропатна болка при пациенти с диабет	92
3. Регулаторни проблеми при лекарствените продукти, използвани за лечение на невропатна болка.....	121
VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ	135
VII. ОБОБЩЕНИЕ	141
VIII. ИЗВОДИ	144
IX. ПРИНОСИ	145
1. Приноси с фундаментален и приложен характер.....	145
2. Препоръки	145
ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	148
Библиография	150

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

5-HT/NA	5-хидрокситриптамиин/норадерналин
AAN	American Association of neurologists
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ASIC	acid-sensiting ion channels
ATMP	Advanced therapies medicinal products
ATP	аденозин три фосфат
AV	атрио-вентрикуларен/ни
CAT	Комитет за модерни терапии
CCI	chronic constriction injury
CGRP	calcitonin gene-related peptide
CHMP	Комитет за лекарствени продукти в хуманната медицина
CLBB	chronic low back pain
COX	циклооксигеназа
CRPS	complex regional pain syndrom
DCP	децентрализирана процедура за разрешаване за употреба
EFNS	European Federation of neurological societies
EMA	Европейска агенция по лекарствата
GABA	gamma-aminobutyric acid
G-CSF	гранулоцитен колони-стимулиращ фактор
GF	растежни фактори/growth factors
HbA _{1c}	хемоглобин A _{1c}
HE	hospital exemption
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IASP	International Association for the Sudy of Pain
ICH	International Conference of Harmonisation
IL	интерлевкин
LT	неврони с нисък праг

MAO	моноаминооксидаза
	процедура за разрешаване за употреба
MRP	по взаимно признаване
MS	множествена склероза
NeuPSIG	Special Interest Group on Neuropathic Pain
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NNT	the Number-need to treat
NRM	nucleus raphe magnus
NS	ноцицептивни неврони
NYHA	New York Heart Association
PAF	периферни аферентни влакна
PAG	periaqueductus mesencephali
pDPN	болезнена диабетна полиневропатия
Pg	простагландин
PMPS	post-mastectomy pain syndrom
PRAC	комитет за лекарствена безопасност
SME	спино-мезенцефален тракт
SNRIs	инхибитори на реџптейка на серотонин и норадреналин
SP	субстанция P
SRT	спиноретикуларен тракт
SSRIs	специфични инхибитори на обратното захващане на серотонин
STT	спиноталамичен тракт
STZ	стрептозотоцин
TCA	трициклични антидепресанти
TNF	тумор-некротизиращ фактор
	transient receptor potential cation channel subfamily
TRPV1	V member 1, или ванилоидни (капсацинови) рецептори

TTX	тетродотоксин
VAS	визуална аналогова скала
VDCC	волтаж-зависими калциеви канали
VR1	ванилоиден рецептор
WDR	неврони с широк динамичен обхват
(Ц) НС	(централна) нервна система
АП	акционен потенциал
ГИ	гастро-интестинални
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

Болката е здравословен проблем, който значително влошава качеството на живот на пациентите. Лечението на болката е предизвикателство в клиничната практика, тъй като от една страна не всички пациенти отговарят в достатъчна степен на наличните методи и средства за лечение, а от друга – поради голямата честота на нежеланите лекарствени реакции. Болката е комплексен процес, който включва взаимодействия между периферните и централни пътища на нервната система, с участието на разнообразни невробиологични механизми. Въпреки че познанието за подлежащите механизми непрекъснато нараства, все още има много елементи които не са напълно проучени. Съществува и съществена взаимовръзка между психологическите и емоционални фактори и възприятието за болка.

Международната асоциация за изследване на болката (IASP) определя, че *„Болката е неприятно сензорно и емоционално преживяване свързано с реално или потенциално увреждане на тъкани“* (Merskey, H., Bogduk, N., 1994).

След години на negliжиране, 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 ѝ лечение и нарастващия брой доказателства 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 неадекватно лекувана 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 психоемоционални) на пациентите. Хората с лошо контролирана или неконтролирана болка развиват тревожност, страх, гняв или депресия.

Дефинирането на болката като остра или хронична обикновено е свързано с нейната продължителност. Острата болка обикновено се проявява внезапно и е с ограничено времетраене. Тя най-често е симптом на тъканна увреда (кости, мускули или органи) и отзвучава след отстраняване на причинителя или самото увреждане. Хроничната болка е със значително по-голяма продължителност и принципно е значително по-неподатлива на дефинитивно лечение. Обикновено се асоциира с продължителни заболявания, може да е следствие на тъканна увреда, но най-често се свързва с увреждане на нервите.

Световната здравна организация (СЗО) предложи на Общото събрание на ООН да включи като свой приоритет клаузата, че „Лечението на болката е универсално човешко право и морален и професионален дълг на лекаря” (Cousins, M. J., et al., 2004). Тази клауза е включена с консенсус и в Европейската конституция. Понастоящем е общоприето, че неадекватното лечение на болката е индикация за отсъствие на етично отношение към индивида и показател за по-ниско равнище на здравеопазване и неефективни социални системи. Проблемът за НЛР от прилагането на лекарствени продукти и особено аналгетици, е във фокуса на превантивните действия на Европейската агенция за лекарствени продукти. Налице са засилени мерки за проследяване на НЛР породени от продължително

прилагане на аналгетични лекарства с различен механизъм на действие. При нестероидните противовъзпалителни средства (неопиоидни аналгетици) в последните години фокус на регулаторите са сърдечно-съдовите увреждания като нежелана лекарствена реакция, както и хепатотоксичността. Това резултира в регулаторни промени на индикациите и дозировките. 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. Ефективното повлияване на болката започва с внимателна и мултидименсионална оценка за определяне целта на терапията. При подбор на оптималното лечение, определяне на начална и поддържаща доза трябва да се имат предвид нормалните физиологични промени и ефектите на придружаващите заболявания. Успешното лечение на болката е възможно при комплексна оценка на състоянието на пациентите, внимателно титриране на дозата и мониториране на аналгетичния ефект и потенциалните НЛР.

В настоящия дисертационен труд са представени клинични и експериментални 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. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. БОЛКА

Болката се разглежда като усещане и възприятие и се дефинира от Международната асоциация за изучаване на болката (International Association for the Study of Pain (IASP)) като „неприятно сетивно и емоционално преживяване, асоциирано с реална или потенциална увреда на тъканите, или описание на такава увреда“ (Loeser J.D. 2008). Болката е винаги субективна и води не само до психично страдание, но има и негативни ефекти върху цялостното функциониране на организма. Между степените на дисфункция и тежестта (силата) на болката обаче няма установена линейна взаимовръзка. Независимо от използваните критерии, болката като симптом представлява сериозен здравен и медицински проблем. В общата популация, честотата на хронична болка в Европа и САЩ е приблизително 20% (Volkow и McLellan 2016). Сред по-възрастното (над 65 годишна възраст) население това състояние засяга все по-голяма част от хората и достига до 40%. Освен това, всеки 1 на 10 възрастни ежегодно се диагностицира с хронична болка. Болката има множество сериозни последици, които включват, но не се ограничават само до депресия, ограничена трудоспособност, нарушени социални контакти и мисли за самоубийство (Goldberg Daniel S. 2011), (Kelly McQueen K.A. 2014). Това може да доведе до необратима загуба на идентичност и функции в рамките на тяхната семейна, социална или професионална среда. Клинично, болката има характер на алармиращ симптом в голям брой соматични или висцерални алгогенни синдроми, които се наблюдават се всички възрасти, но са по-чести при жените (Macfarlane 2006.). Честотата на хронична болка е по-висока сред хората в напреднала (а според някои класификации „старческа“) възраст (> 65 години), отколкото сред останалата част от населението. Въпреки че острата болка логично се разглежда като симптом на заболяване или травма, хроничната болка е специфичен проблем, който може да се разглежда като самостоятелно

заболяване (EFIC's Declaration, D. Niv and M. Devor, presented at the European Parliament May 2001, http://www.efic.org/about_pain.htm#efic_declaration).

1.1. Класификация на болката

Налични са много критерии за категоризиране на болката (Doleys 2014). Всички те имат предимства и ограничения, но до момента все още липсва унифицирана и общо приложима класификация. Болковите синдроми често се класифицират въз основа на тяхната продължителност, локализация или етиопатогенеза, като често те са сходни за различните състояния. Според продължителността си болката може да бъде описана като остра или хронична. Макар и схематично, това разделяне на болката има известна практическа стойност. **Острата** болка се разглежда като адаптационен феномен, т.е. има предупредителна/защитна функция. Проявява се при интактна нервна система. Обикновено е с известен причинител, дължи се на механични, термични или химични увреждащи фактори, възниква внезапно има прогнозируемо развитие. Тя е с кратка продължителност, намалява по интензитет в процеса на оздравяване на причиняващата я увреда или заболяване (напр. пост-оперативна болка). Все пак, болката може да персистира по-продължително време от очаквания период на оздравяване и благодарение на множество комплексни механизми (напр. персистиращ възпалителен процес, периферна или централна сенситизация, невропластични елементи) може да доведе до преминаването на острата болка в хронична. Идентифицирането на момента на хронифициране на болковия синдром все още е сериозно предизвикателство. Продължителността на болката като критерий е определен въз основа на опита от медицинската практика. Същевременно остра болка се дефинира в случаите, в които оплакванията на пациента отзвучават с процеса на

оздравяване. Този показател обаче не може да бъде категоричен, тъй като ако се разчита на него, като хронична може да се определи всяка болка която продължава след заздравяване на рана/травма/възпалителен процес (Merskey Н 1994). **Хроничната** болка се разглежда като маладаптивна проява, без стойност за оцеляването на организма. Характеризира се с неясно начало, често неясни или неизвестни етиопатогенетични механизми, голяма продължителност, флукутиращ интензитет и обикновено не подлежи на ефективно и дефинитивно лечение. За развитието на хронична болка рисковите фактори са психологически, генетични, рискове от околната среда, както и социоикономически такива. Хроничните болкови синдроми, като хронична болка в гърба (Chronic low back pain – CLBP) често се свързват със състояния като тревожност, депресия, нарушения на съня, умора и могат да повлияят на физическите и социални функции на индивида. С оглед на тези съображения, опитите да се класифицира болка от гледна точка на продължителност страдат от известни ограничения. IASP счита, че част от синдромите с хронична болка могат да се разглеждат като генерализирани състояния, напр. периферна невропатия, радикулопатия, каузалгия, фантомната болка, болката с централен произход и т.нар. *complex regional pain syndrome*, известен преди като рефлексна дистрофия (Merskey Н 1994).

Не всяка болка обаче попада в горните категории. Болката при онкологични заболявания би трябвало да се разглеждат отделно. Въпреки че при много пациенти с онкологични заболявания получават хронична болка (предимно дължаща се на терапевтични процедури), характеристиките на раковата болка са по-изразено с адаптивен характер, отколкото маладаптивни (поне тази с кратка до умерена продължителност). Раковата болка често е индикация за тъканна или органна деструкция. Пробивната болка се описва като преходно изостряне на болката при пациенти с обикновено стабилно контролирана с опиоидни аналгетици болка.

1.1.1. Основни понятия:

Праг на болката: минималният стимул, необходим за получаване на кортикален отговор при 50% от случаите.

Толеранс: максималната стимулация, която пациентът може да толерира, т.е. това е болката, от която реално пациентите се оплакват. Този показател е по-трудно възпроизводим от методите за измерване на болковия праг. Болковият толеранс се измерва чрез суб-максималните усилия при *tourniquet test* или чрез визуална аналогова скала (Visual analogue scale – VAS) (Hawker 2011).

Хипералгезия: засилен болкови отговор на обичайни болкови стимули, т.е. амплифициране на отговора. Първичната хипералгезия е резултат от стимулация или сенситизация на полимодални ноцицептори, в рамките на 5-10 mm от мястото на увреждането. Вторичната хипералгезия се проявява извън зоната на инервация от съответните периферни нерви (10 – 20 cm в страни) и е резултат на механизми в централната нервна система (главен и гръбначен мозък). Двете форми на хипералгезия могат да бъдат демонстрирани посредством естезиометър (алгометър) или филаментите на *von Frey*.

Алодиния е болезнен отговор на не-болкови стимули, т.е. понижен праг на болката.

Хиперпатия е удължено усещане за болка след стимулация.

Дизестезията представлява евокирани или спонтанни усещания, които се описват като неприятни, но не болезнени.

Парестезиите са евокирани или спонтанни необичайни усещания, които се описват като абнормни, често неприятни, но не и болезнени.

Хиперестезия е повишена чувствителност на стимулация.

1.2. Патогенетична класификация на болката:

Болката може да се класифицира като ноцицептивна или невропатна, в зависимост от механизмите по които се развива и клиничните си прояви. В практиката това разграничение не винаги е приложимо, тъй като пациентите могат да имат болка със смесен характер. Това е валидно и за много състояния, протичащи с хронична болка, като CLBP, както и раковата болка.

1.2.1. Ноцицептивна болка

Ноцицептивната болка се предизвиква от реална или заплашваща увреда на тъкани, различни от нервната тъкан и се дължи на активиране на ноцицепторите. Тя може да бъде от соматичен или висцерален тип. Активирането на ноцицепторите в тъкани като кости, стави, мускули или кожа от механични, термични или химични агенти води до появата на **соматична** по своя характер болка. Повърхностната соматична болка е остра, ясно локализирана (напр. рана от порязване), докато соматичната болка произхождаща от дълбоките структури е с различен характер и трудно може да бъде локализирана от пациентите (напр. при мускулно-скелетни увреждания). Провежда се от миелинизирани А δ -влакна и немиелинизирани С-влакна. Ако причиняващата нокса е с кратка продължителност и не води до тъканна увреда, болката изчезва с прекратяване на стимулацията.

Висцералната болка е дифузна, неясно локализирана, придружава се от негативни емоционални усещания, и често се проявява с автономни и соматомоторни рефлексии, като гадене, повръщане, обилно изпотяване и др.. Може да включва спонтанна болка и механична хипералгезия. Механизмите по които възниква най-вероятно са различни от тези при соматичната болка. Плътността на висцералните ноцицептори е около 1% от тази на соматичните, което обяснява дифузния ѝ характер и неточна локализация. Те могат да се активират физиологично от механични (напр. разтягане) и/или химични (напр. исхемия, възпаление) стимули, но често не се намира

причинно-следствена връзка. В клиничната практика разграничаването между висцерална и соматична болка не винаги е ясно и лесно, тъй като в генезата на различните състояния могат да участват различни механизми (Sikandar 2012).

Количествените характеристики на болката са различни, което се дължи на факта, че висцералните органи са много по-чувствителни на разтягане. Допълнително, висцералната болка се характеризира с пространствено сумиране на болковите стимули и понижаване на болковия праг, което не се наблюдава при кожно-соматичната ноцицепция. Висцералната болка може да се проектира на място, значително отдалечено от локализацията на болковата нокса. Отразената болка често е сегментна и повърхността, проявява се с хипералгезия (Sikandar 2012).

1.2.2. Невропатна болка

Невропатната болка се причинява от лезия или заболяване на централната или периферна нервна система, които отключват промени в сигналите в централната нервна система, което води до електрическа хипервъзбудимост и абнормна ектопична генерация на импулси. В генезата ѝ участват комплексни механизми като периферна или централна сенситизация. Централните механизми могат да участват в развитието както на централната, така и на периферната невропатна болка, но периферните механизми обикновено не участват в развитието на невропатната болка от централен произход. Невропатната болка се разглежда като маладаптивна проява, въпреки че острата пост-оперативна болка също притежава някои от характеристиките на невропатната болка (Gerbershagen 2013). Примери за невропатна болка от централен произход са болката след инсулт, невропатна болка при увреждане на гръбначния мозък, докато диабетната (поли-)невропатия или пост-херпесната невралгия са чести състояния, протичащи с периферна невропатна болка. В етиологията и генезата на невропатната болка могат да участват метаболитни, травматични,

инфекциозни, токсични, възпалителни и разнообразни други етиологични фактори. Увредата на периферните нерви води не само до негативни симптоми като хипестезия, изтръпване или отслабена реакция на различни стимули, но също и до позитивни прояви като спонтанна болка или усилен отговор на провокиращи стимули. Прояви, които са характерни за, но не изключително само за невропатната болка включват парестезии, усещане като електрически ток или *shooting pain*, хипералгезия и алодиния. Симптомите са с различна продължителност, флукутация или се проявяват периодично.

1.2.3. Други:

Възпалителната болка (напр. при ревматоиден артрит) обикновено се придружава от имунен отговор и се медира от про-инфламаторни молекули, докато при функционалната болка (напр. гръдна болка, която не се дължи на сърдечно-съдов проблем) е с очевидна липса на неврологична или органна аномалия. Ревматоидната болка почти винаги е локализирана: в един регион или в единична структура с множество локализации (напр. периферни стави). (Hardin 1990) (Маринов 2017). Няма научни доказателства, които да свързват миофасциалната болка с възпалителен отговор; все пак, острият или хроничен възпалителен процес играят важна патогенетична роля. Възпалението, иницирано от известни или неизвестни причини, е основното събитие при всички артропатии, с изключение на остеоартрита. Дори при остеоартрит има вторичен възпалителен процес, който е има значителна роля в генезата на на много от неговите симптоми.

Някои автори (Serpell 2008, reprinted 2009) коментират още „психогенна болка“ и „идиопатична болка“.

Психогенната болка е необичайна и трудно дефинируема. Някои психиатрични нарушения се представят с болка като доминиращо оплакване. Например около 80% от пациентите с клинично изявена

депресия се оплакват от болка, която изчезва при ефективно лечение на депресивното състояние (Serpell 2008, reprinted 2009).

Понятието „идиопатична болка“ се интерпретира като състояние, при което липсва видима причина за болката; в тази група се включват около една-пета от пациентите с клинични прояви на хронична болка. Като класически пример за такова състояние е посочена хроничната болка в гърба (*low back pain*), която се проявява с минимални структурни или дегенеративни лезии в гръбначния стълб, негативна лабораторна находка и резултати от образната диагностика.

1.3. Механизми на болката

1.3.1. Трансдукция

Трансдукцията е процес на превръщане на болковите стимули (термични, механични или химични) в електрическа импулси и протича в рецепторите за болка, наречени **ноцицептори**. Ноцицепторите са сензорни рецептори, които са чувствителни на вредни стимули, които биха довели до нарушаване целостта на тъканите. Представяват свободни нервни окончания, които достигат периферните тъкани. Сигналите от тези ноцицептори се предават по два типа нервни влакна: бавните, немиелинизирани С-влакна и малките, миелинизирани, бързо предаващи А-делта (А δ) влакна.

Двата типа влакна са полимодални (Perl 2007), отговарящи както на механични, така и на термични вредни въздействия, както и на множество химични агенти, освобождавани в отговор на тъканни увреждания и възпалителни процеси. Различията в структурно и функционално отношение между видовете аферентни влакна са отразени в таблица 1.

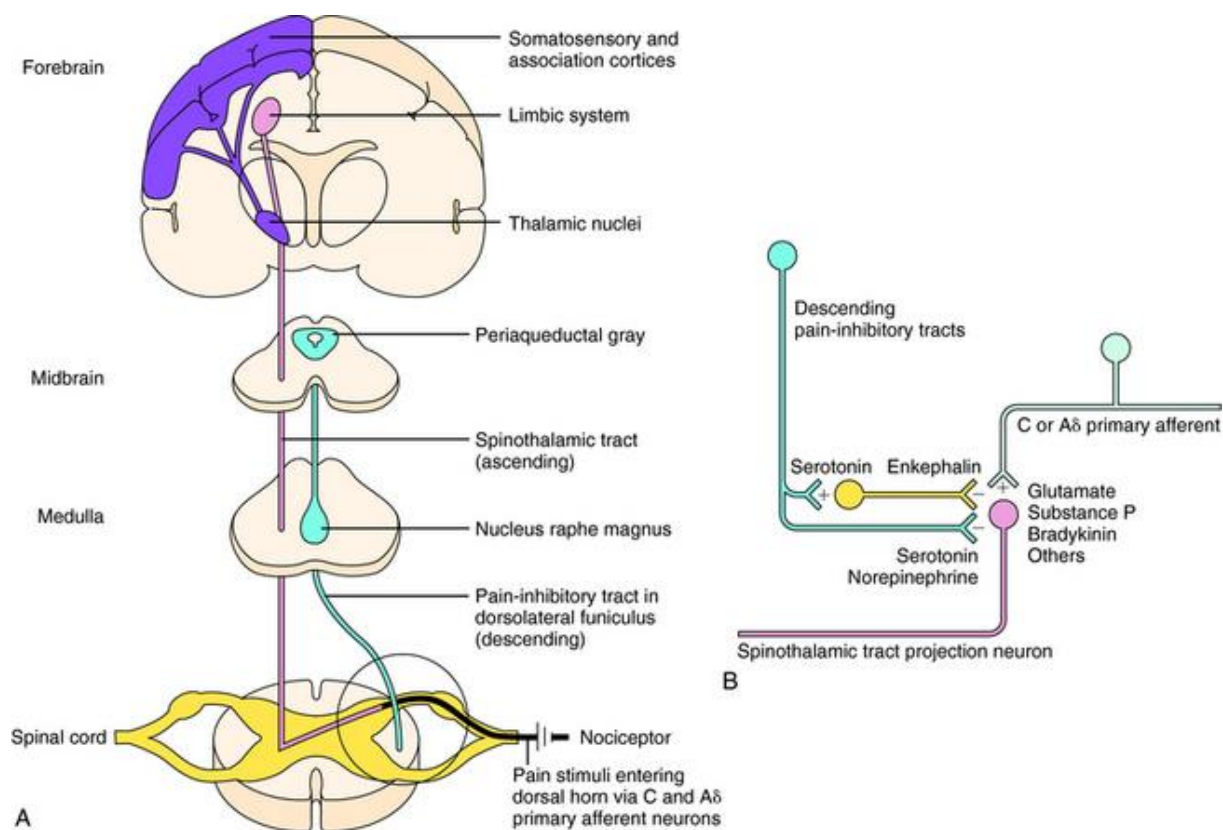
Табл. 1: Структурни и функционални параметри на ноцицептивните влакна

Тип влакна	Функция	Среден диаметър (micrometers)	Средна скорост на провеждане (m/s)
A α	Аферентира информацията от вретеновидните мускулни влакна до моторните неврони	15	95
A β	Предават информация от сухожилия, органи и кожни механорецептори	8	50
A δ	Пренасят информация от дълбоко разположени рецептори за натиск, и температурни дразнения	3	15
B	Симпатикови преганглионни влакна	3	7
C	Немиелинизирани влакна, пренасят информация за кожна болка	0,5	1

Активирането на ноцицепторите обикновено резултира в появата на ноцицептивна болка. Не всяка периферно индуцирана болка обаче е с ноцицептивен характер. Някои от основните под-видове невропатна болка също са резултат от увреждане или нарушена функция на периферната нервна система.

1.3.2. Трансмисия на болковите сигнали

Аферентните влакна навлизат в гръбначния мозък (фиг. 1) и формират възходящ антеролатерален път (спиноталамичен тракт) до таламуса, където се осъществява комуникация с кората и лимбичната система. Централните пътища са отговорни за разпознаване и локализиране на болката, а гръбначният мозък е място за сложни взаимодействия между аферентни неврони, интерневрони и низходящите модулиращи пътища.



Фиг.1 Схема на възходящ спиноталамичен тракт и низходящ болко-инхибиторен път (цитирана по Clinical Gate) (и възможните синаптични връзки в дорзалния рог и медиатори, които биха повлияли трансмисията на болковите стимули)

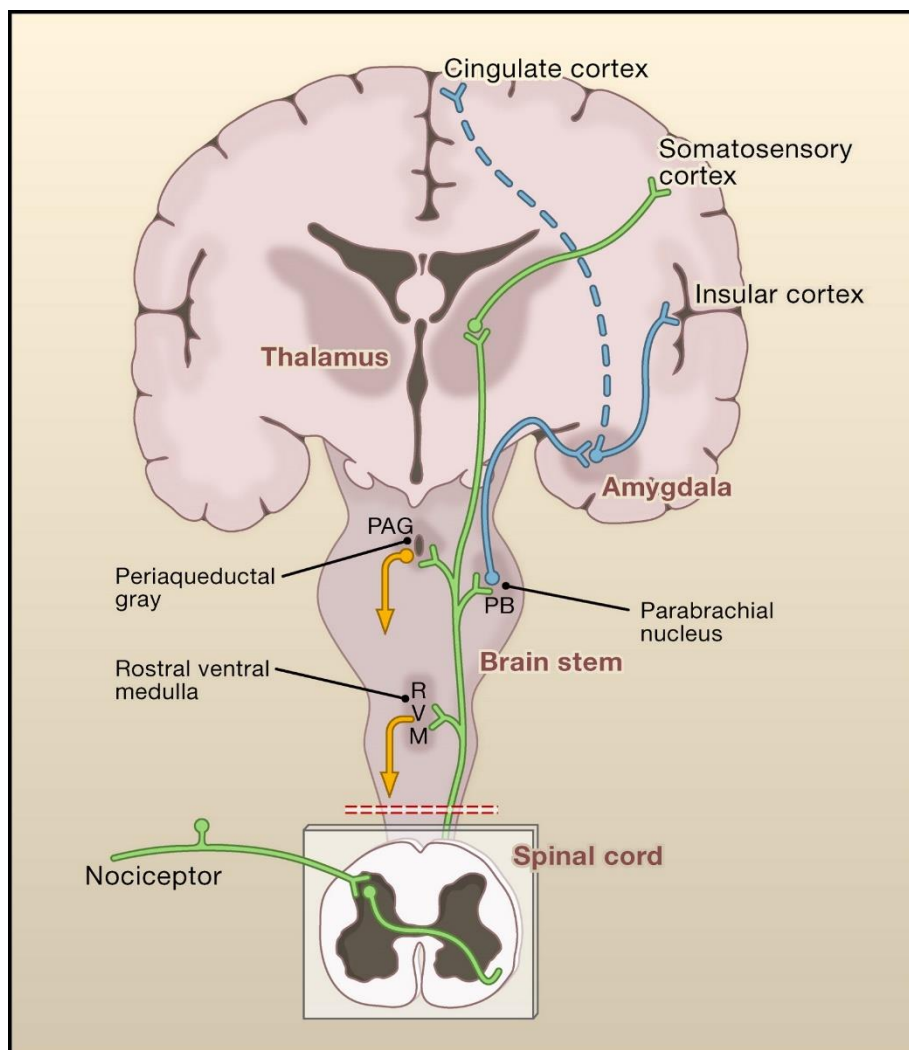
Ноцицептивните аферентни влакна са първите в каскадата, по която се разпространяват болковите сигнали. Те навлизат в задните рога на гръбначния мозък и контактуват с вторичните неврони от ноцицептивната каскада в *substantia grisea*, в която в зависимост от цитоархитектурата се откриват десет зони (laminae) (A. J. Basbaum 2000). С-влакната терминират в ламина II, *substantia gelatinosa*, докато Aδ влакната формират синапси главно в ламина I, но някои се проектират по-дълбоко и окончават в ламина V. Ниско-праговите, бързо провеждащи Aβ аференти дават колатерали, които терминират в ламини III до V (Basbaum, и др. 2009). Електрофизиологичните анализи показват, че невроните локализирани в ламина I обикновено са чувствителни на увреждащи стимули (посредством

A δ и C фибрите), невроните от ламина III и IV са чувствителни предимно на стимули без вредно въздействие (чрез A β влакната), а невроните в ламина V получават конвергентни сигнали от двата вида директно (моносинаптично) чрез A δ и A β и индиректно от C влакната (Basbaum, и др. 2009).

Аксоните на вторичните неврони преминават контралатерално и асцендират до хипоталамуса по спиноталамичния тракт (STT), ретикуларната формация по спиноретикуларния тракт (SRT) и стволите ядра *tectum*, *substantia grisea periaqueducti mesencephali* (PAG) и *nucleus raphe magnus* (NRM) по спиномезенцефалния (SME) тракт. Невроните от тази група се подразделят на три дискретни подвида:

- специфични ноцицептивни неврони (NS), които синапсират с A δ и A δ / C влакна, и отговарят специфично на увреждащи нокси;
- неврони с нисък праг (LT), реагиращи на не-увреждащи нокси;
- неврони с широк динамичен обхват (WDR), които синапсират с A δ / C и A β влакна (Terman 2001) и играят важна роля в хронифицирането на острата болка (Bars 2002);

Проекционните неврони от ламина I и V са в основата на множество възходящи пътища, включително спиноталамичния и спиноретикуларния тракт, които провеждат болковата информация до таламуса и мозъчния ствол съответно (A. J. Basbaum 2000) (фиг. 2).



Фиг. 2 Анатомия на пътищата на болката (цитирана по Basbaum A. et al, 2009)

Първият е от значение предимно за сензорно-дискриминативните аспекти от усещането за болка, докато другият е по-значим при лошо-локализираната болка. Вниманието на учените през последните години е насочено към проекциите в парабрахиалния регион на дорзолатералния *pons*, тъй като комуникацията в този регион предоставя много бърза връзка с амигдалата, район, за който се приема че обработва информацията имаща отношение към аверзивните характеристики на преживяването на болката. От мозъчния ствол и таламуса информацията достига кортикалните структури. Установено е, че в ЦНС не съществува конкретна зона, която да е от по-съществено значение за болката (Arkarian, et al. 2005). По-рядко, болката е резултат от активиране на дифузно разпръсната група структури,

някои от които са по-свързани със сензорно-дискриминативните характеристики, а други – с емоционалните аспекти (като *gyrus anterior cingulate* и *cortex insulae*)

Невроните на STT имат малки рецептивни полета с добро соматотопично представителство и завършват в латералното и вентралното задно ядра на вентробазалния таламус. Те образуват латерален сноп, по който се транслират ноцицептивни и термични сигнали и преден сноп, по който се транслират тактилни сигнали. Невроните на SRT имат по-широки рецептивни полета и завършват в медиалните ядра на таламуса. Една част от тези неврони синапсират в стволовите ядра PAG и NRM, които играят много важна роля в процесите отговорни за модулирането и емоционалното възприятие на болката (Willis Jr. 1985).

Невроналната пластичност е важна характеристика на ЦНС. Пластичността се наблюдава на всички нива на ноцицептивната система, от периферните ноцицептори до церебралния кортекс. Промени може да се наблюдават след увреда на нерв, или в отговор на продължително ноцицептивно въздействие. Тези промени може да са кратки или перманентни. Счита се, че молекулните процеси и синаптичните промени, наблюдавани при хронична болка са сходни с тези, при промени при нормални физиологични процеси като учене или запаметяване. Пластичността има своето място в процесите на централна сенситизация, наблюдавани при невропатна болка (Serpell 2008, reprinted 2009). Добре проучен пример за централна пластичност зависима от активиране пластичност в невроните на дорзалния рог – феноменът на „wind-up“, при който повторното активиране на ноцицепторните C-влакна от интензивен и продължително въздействащ стимул може да усилва продължителността на възбудния отговор от невроните на дорзалния рог. Wind-up феноменът е преходен, изчезващ при спиране на стимулацията (Serpell 2008, reprinted 2009).

Пластичността е в основата и на процеса *време-сумиране* на алгогенните дразнения (Luders 2000). Това се дължи на по-ниската скорост на провеждане на сигналите по С влакната, при което на фона на високочестотни стимули (хипералгезия) се наслагват и нискочестотни стимули (алодиния). При това сумиране интензивността на вторичната болка нараства, но интензивността на *first pain* остава непроменена (Vierck 992-1002). Този феномен е характерен за WDR невроните и има глутамат / NMDA рецепторен контрол (Eide 2000). Друг феномен на сумиране е пространственото сумиране, т. е. алгогенно дразнене от по-обширна зона активира повече ноцицептори и предизвиква по-силно усещане за болка. При увеличаване на територията на болката могат да се активират и инхибиторни механизми, което предизвиква парадоксална реакция, т. е. намаляване на интензитета на болката (Marchand, S., Arsenault, P., 2002). Описаните процеси имат съществено значение за разбиране на механизмите за хронифициране на болката.

1.3.3. Невротрансмитери в дорзалните рога на ГМ

Във възбудната ноцицептивна трансмия в дорзалните рога на тръбначния мозък участват множество невротрансмитери, главно аминокиселините глутамат и аспартат. Те активират AMPA [α -амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионат (*α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate*)], субтип на глутаматния рецептор и имат индиректен ефект върху NMDA [N-метил-d-аспартат (*N-methyl-d-aspartate*)] рецепторите. Активирането на NMDA рецептора, за който се приема че играе ключова роля в медирането на спиналната хипералгезия, е комплексен процес и изисква продължителна и непрекъсваща активност на С-фибриите. Невропептидите, като субстанция Р и CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) вероятно допълнително облекчават възбудните аминокиселини. Металотропните глутаматни рецептори, наречени *mGluRs* (които функционират предимно посредством

сигнална трансдукция, но не и с активиране на йонните канали) имат роля в синаптичната пластичност, както и при модулирането активността на другите рецептори.

1.4. Остра болка – механизъм

След като термалните и механичните сигнали се пренесат от първичните аферентни влакна, рецепторния потенциал активира разнообразие от потенциал-зависими йонни канали. Потенциал-зависимите натриеви и калиеви канали са критични за генерирането на акционен потенциал, който предава ноцицепторните сигнали до синапсите в дорзалния рог. Потенциал-зависимите калциеви канали играят ключова роля за освобождаването на невротрансмитери от централните или периферни ноцицепторни терминали, така че да се генерира болка или неврогенно възпаление (Basbaum, et al. 2009).

Потенциал-зависимите натриеви канали се експресират върху соматосензорните неврони, включително тетродотоксин (TTX)-чувствителните канали Nav1.1, 1.6, и 1.7 и TTX-резистентни канали Nav1.8 и 1.9. В последните години голямо внимание се обръща на Nav1.7, тъй като променената активност на този канал води до различни болкови нарушения при хората (Cox 2006), включително до загуба на сетивност за болкови стимули и последващи трайни увреждания. Потенциал-зависимите натриеви канали са таргет на локалните анестетици, подчертавайки потенциала за развитие на специфични аналгетици, насочени към различните субтипове канали. Освен всичко други, ефектите на антидепресантите от групите на SSRIs и SNRIs в лечението на невропатната болка може би са резултат от тяхната способност да блокират потенциал-зависимите натриеви канали (Dick, Brochu and Purohit 2007).

Върху ноцицепторите се експресират и потенциал-зависими калциеви канали. Най-голямо внимание предизвикват N-, P/Q-, и T-тип калциевите

канали. P/Q типа се експресират в синаптичните окончания в ламина II-IV от дорзалния рог, но все още точното им предназначение не е напълно изяснено. N- и T-типовете канали се експресират върху C-фибрите и се регулират при патологични състояния, като модел за диабетна невропатия или други форми на увреда на нервите (Сао 2006). Всички калциеви канали са хетеромерни протеини, съставени от α_1 -пори, формиращи и модулаторни субединици $\alpha_2\delta$, $\alpha_2\beta$, или $\alpha_2\gamma$. $\alpha_2\beta$ субединиците са таргет на габапентиноидния клас антиконвулсанти, които широко се използват за лечение на невропатната болка (Davies 2007).

1.5. Невропатна болка

Невропатната болка се свързва с увреждане (заболяване или травма) на структури в нервната система, участващи в провеждането на ноцицептивни сигнали. Това може да бъде причинено от лезия или дисфункция в периферната нервна система (диабетна полиневропатия, постхерпесна невралгия и др.) или в централната нервна система (централна болка при инсулт, MS и др.). Счита се, че след като ноцицептивната болка хронифицира (т.е. при продължителност на болка с ноцицептивен характер повече от 3 месеца), в генезата и характера ѝ се включват елементи на невропатната болка. Клинично невропатната болка се характеризира с алодиния и/или хипералгезия, описание на усещания като парене, стрелкане, бодежи или сърбеж. Международната асоциация за изучаване на болката (IASP) дефинира невропатната болка като „предизвикана от първична лезия или дисфункция на нервната система“ (Merskey H 1994). Впоследствие се приема, че тази дефиниция не е достатъчно прецизна и специфична, поради което IASP публикува ревизия, с която определя, че невропатната болка е *директно следствие от заболяване, което засяга нервната система* (Treede, R.D.; Jensen, T.S.; Campbell, J.N.; et al. 2008). Невропатната болка не е самостоятелна единица, нито заболяване, а по-

скоро се приема като хетерогенна проява на множество разнообразни заболявания и състояния, които засягат тъканите и органите на нервната система, и по-специално нейните сомато-сензорни компоненти. Чести причини за появата и развитието на невропатната болка са захарен диабет, вирусни инфекции, химични увреждания, цервикални и лумбални радикулопатии, тригеминалната невралгия, CRPS, ампутация, множествена склероза и увреждания на гръбначния мозък (от травма или хирургична интервенция). Въпреки че всички описани по-горе заболявания и състояния могат да „отключат“ появата на болка, за хроничната невропатна болка основно значение имат молекулярната и структурна реорганизация на пътищата на болката в НС.

1.5.1. Епидемиология

Честотата на невропатната болка в общата популация понастоящем се изчислява между 3,3 и 8,2% (Bouhassira D 2008). Както може да се предполага, честотата на невропатната болка е значително по-висока сред пациентите със заболявания, които протичат с такива прояви, като захарен диабет (40-50%), HIV-инфекция (38-62%) и множествена склероза, както и при тези с доказана или суспектна невронална увреда, като тригеминална невралгия, глософарингеална невралгия и пост-херпесна невралгия. По-малко известно е, че невропатни прояви може да има след обичайни хирургични процедури, като торакотомия, операция за ингвинална херния и резекция на млечна жлеза. Maguire MF et al са установили, че приблизително 57% от пациентите, претърпели торакална операция (Video-assisted thorascopic surgery) са имали симптоми на невропатна болка една година след операцията (Maguire MF 2006). Същото е валидно след пластика на ингвинална херния, мастектомия и отпрепарирание на регионалните лимфни възли. Carpenter et al., 2008 г дефинират понятието *post-mastectomy pain syndrome* (PMPS), който включва пароксизмална болка с невропатни характеристики на мястото на операцията, болки в гръдната стена,

мишницата и рамото. Според същите автори, този синдром се наблюдава при около 20% от жените. Проучванията показват, че честотата на невропатната болка прогресивно нараства, както поради все по-големият брой хирургични интервенции, така и с напредване на възрастта и наблюдаваното през последните десетилетия застаряване на населението (Beth F. Jung 2003).

По данни на International Assosiation for the Study of Pain:

- Проучвания сред общата популация, като са използвани валидирани методи за скриниране, са установили че приблизително 7–8% от възрастните са с хронична болка, която има характеристиките на невропатна болка;
- Честотата на новорегистрирани случаи на невропатна болка е била около 8 на 1 000 пациента за година (холандско проучване);
- Едно проучване в Германия е установило, че 37% от пациентите в амбулаториите за първична помощ са с хронична болка в гърба, която предоминантно е била с характеристики на невропатна болка. Данните са показали, че това са приблизително 14% от жените и 11% от мъжете в Германия.
- Във Великобритания при 26% от пациентите със захарен диабет се установява периферна диабетна невропатия.
- 35% от HIV позитивните пациенти в света (за които се твърди че са над 33 милиона) имат невропатна болка, която не се повлиява от стандартната терапия.
- Едно Норвежко проучване е установило, че 40% от хората имат персистираща болка след оперативна интервенция, като при една четвърт от тях болката е с характеристики на наврепотна.

• Приблизително 20% (18.7–21.4%) от пациентите с онкологични заболявания се оплакват от свързана с рака невропатна болка, която е следствие на заболяването или от прилаганата терапия.

• Честотата на инфекцията с *Herpes zoster* е около 25%. Проучвания в САЩ и Нидерландия са намерили, че в 2,6% и съответно в 10% от случаите с Herpes Zoster ще се развие хронична пост-херпесна невралгия. (International Association for the Study of Pain 2014).

1.5.2.Класификация на невропатната болка

Невропатната болка се класифицира като централна (дължаща се на увреда на главния или гръбначния мозък) или периферна (в следствие на увреда на периферен нерв, плексус, дорзални коренчеви ганглии или коренче), в зависимост от етиологията на увреждането на нервната система или клиничните прояви. (табл. 2)

Таблица 2 Класификация на невропатната болка, препечатка от IASP (Maija Naanpää 2010)

Класификация на невропатната болка
Локализация: <ul style="list-style-type: none">• периферна (нерв, плексус, ганглии в дорзалния рог, коренчеви)• централна (гръбначен мозък, мозъчен ствол, таламус, мозъчна кора)
Етиология: <ul style="list-style-type: none">• травма• Ишемия или хеморагия• възпаление• невротоксини• невродегенерация

- паранеопластична
- метаболитна
- витаминен дефицит
- карцином

Симптоми и признаци:

- характер на болката
- загуба на сетивност
- повишена сетивност

Механизми:

- ектопичен разряд
- липса на инхибиция
- периферна сенситизация
- централна сенситизация

Понастоящем, класификация на невропатната болка съобразно механизмите по които възниква е невъзможно да бъде структурирана, тъй като специфичните механизми по които се развива болката при отделните пациенти е невъзможно да бъдат идентифицирани (С. J. Woolf 1999).

Различните автори дават различни класификации на невропатната болка, съобразно различни критерии: Ralf Baron, Andreas Binder, Gunnar Wasner класифицират различните прояви на невропатна болка в зависимост от етиопатогенетичните характеристики: препечатка от (Baron и Andreas Binder 2010; 9).

Класификация въз основа на заболяване и локализация

Болезнени периферни невропатии

Фокална, мултифокална

Фантомна болка, болка след прекъсване на нерв (пълно или частично), неврома (пост-травматична или постоперативна), пост-травматична невралгия, компресионна невропатия (*entrapment syndrome*), мастектомия, невралгия след торакотомия, невралгия на Morton, болезнени цикатрикси, *herpes zoster* и пост-херпесна невралгия, диабетна мононевропатия, диабетна амиотрофия, исхемична невропатия, борелиоза, заболявания на съединителната тъкан (васкулит), невралгична амиотрофия, тумори засягащи периферни нерви, радиационна плексопатия, тригеминална или глософариингеална невралгия, синдром на съдова компресия

Генерализирани (полиневропатии)

Метаболитни

Захарен диабет (често “burning feet syndrome”), алкохолизъм, амилоидоза, хипотиреоидизъм, бери-бери, пелагра

Лекарствени

Антиретровирусни, цисплатина, оксалиплатина, дисулфирам, етамбутол, изониазид, нитрофурантоин, талидомид, метилтиоурацил, винкристин, хлорамфеникол, метронидазол, таксани, злато (*Antiretrovirals, cisplatin, oxaliplatin, disulfiram, ethambutol, isoniazid, nitrofurantoin, thalidomide, methylthiouracil, vincristine, chloramphenicol, metronidazole, taxoids, gold*)

Токсични

Акриламид, арсен, клиохинол, динитрофенол, етиленов оксид, пентахлорфенол, талий

Наследствени

Амилоидна невропатия, болест на Fabry, болест на Charcot-Marie-Tooth тип 5, тип 2B, наследствена сензорна и автономна невропатия, тип 1 и тип 1B

Злокачествени

Периферна паранеопластична невропатия, свързана с неоплазии, множествен миелом

Инфекциозни или пост-инфекциозни, имунни

Остра или възпалителна полирадикулоневропатия (синдром на Guillain-Barré), борелиоза, HIV

Други полиневропатии

Еритромелалгия, idiopathic small-fibre neuropathy, trench foot (cold injury)

Централни болкови синдроми

- Съдови лезии в ЦНС (по-специално в мозъчния ствол и таламуса) и гръбначния мозък, вкл. Инфаркт, хеморагия, съдова малформация
- Множествена склероза
- Травматично увреждане на гръбначния мозък, вкл. ятрогена хордотомия
- травма на главния мозък
- сирингомиелия и сирингобулбия
- тумори
- абсцеси
- възпалителни заболявания, различни от МС, вирусен миелит, сифилис
- епилепсия [*]
- болест на Parkinson [‡]

Комплекси нарушения, протичащи с болезнена невропатия

Complex regional pain syndromes тип I и тип II (рефлекторна симпатикусова дистрофия, каузалгия)

Смесени болкови синдроми

Хронична гръбна болка с радикулопатия, ракова болка, complex regional pain syndromes

* In some epilepsies, these features can be the clinical symptom of a seizure when the epileptic focus is located within a pain processing cortical area.

‡ About 5–10% of patients with Parkinson's disease report chronic pain that

can be clinically related to abnormalities in pain processing brain areas.
Reproduced from Baron,^[2] with permission from Elsevier.

Класификация на невропатната болка по заболявания и анатомична локализация по (G. W. Grass 2011)

Периферна	Спинална	централна	
<p><i>Невропатии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Диабетни невропатии • HIV/AIDS-индуцирани невропатии • Химиотерапия-индуцирани невропатии • Наследствени невропатии • Токсични невропатии • Идиопатични невропатии 	<p><i>Травма</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Увреждания на гр.мозък • Сирингомиелия • Арахноидит • Хирургия 	<p><i>Травма</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Хирургични лезии 	
		<p><i>Съдови</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • инфаркт • Хеморагия • AV-малформации 	
	<p><i>Herpes Zoster</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Пост-херпесна невралгия 	<p><i>Съдови</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Инфаркт • Хеморагия • AV-малформации 	<p><i>Множествена склероза</i></p>
			<p><i>Неоплазми</i></p>
<p><i>Невронални увреди/дисфункция</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Синдром на карпалния канал • Синдром на кубиталния канал • Синдром на тарзалния канал • Тригеминална невралгия • Глософарингеална невралгия • Complex regional pain syndrome 1, 2 	<p><i>Неоплазми</i></p>		<p><i>Епилепсия?</i></p>
<p><i>Други</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Множествена склероза • HIV/СПИН • Дефект на невралната тръба • Вит. В12 дефицит 			
<p><i>Ампутации</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фантомна болка • Болка след мастопатия 			
<p><i>Плексопатии</i></p>			

<i>Радикулопатии</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Дискова херния • Постламинектомия • Арахноидит 		
<i>Неоплазми</i>		

1.6. Патогенеза на невропатната болка

1.6.1 Периферни процеси при невропатната болка

След директна увреда на периферен нерв се развива локален възпалителен отговор. Около мястото на увредата, вследствие на инфилтрация от клетки на възпалението (мастоцити, макрофаги и други имунокомпетентни клетки), васкуларизация и симпатикусови въздействия, се формира „бульон“ от медиатори на възпалението, главно хистамин, брадикинини, серотонин, аденозин трифосфат, продукти на циклооксигеназния и липооксигеназен метаболизъм и цикъла на арахидоновата киселина (вкл. простагландин E2, левкотриен B4 и др.), протони, растежни фактори (NGF) и цитокини (IL-1 β , IL-6, TNF- α , и др.). Налице са и доказателства, че азотният оксид е важен медиатор в развитието на хипералгезия в ЦНС. В допълнение, дегенериращите неврони освобождават CGRP и субстанция P. Тези невропептиди тригерират вазодилатация и екстравазация и регулират секрецията на инфламаторни медиатори от мастоцитите и левкоцитите. Благодарение на тези медиатори ноцицепторите стават свръхчувствителни (понижен праг за стимулиране и удължен отговор към различни стимули). При увреждане на периферните аферентни влакна (PAF) се променя плътността и функционирането на йонните канали, което води до промяна в характеристиките на електрическите импулси. N-типа на потенциал-зависимите калциеви канали, играещи съществена роля в невротрансмисията, става свръх-активен, като по този начин се обяснява ектопичното активиране и невроналната хипервъзбудимост. Наблюдаваната електрическа нестабилост допълнително се усилва от повишено подаване на сигнали от тетродотоксин

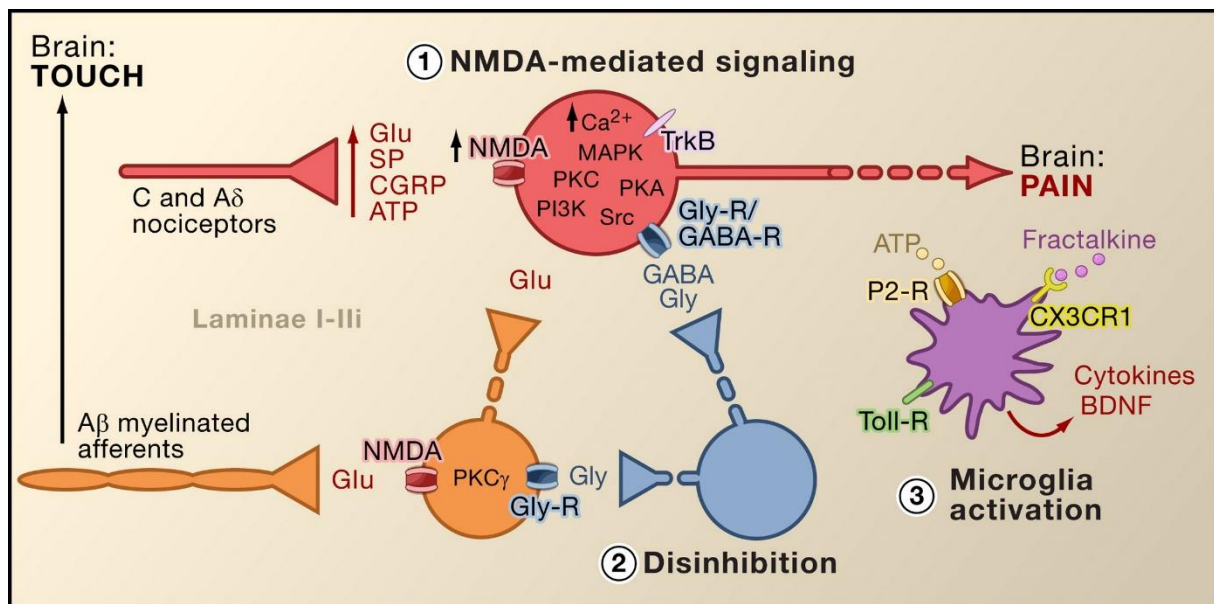
(ТТХ)-чувствителните натриеви (Na) канали. В дорзалните коренчеви ганглии се наблюдават несинаптични взаимодействия между неврони и се повишава вече съществуващата невронална свръхвъзбудимост. Този процес е възможен и между неврони от различни класове (A δ -, C и A β - влакна). Допълнително, след увреда на нерва A β влакната експресират SP и CGRP (които нормално се експресират от C- и A δ - влакната), фенотипен диморфизъм, който допринася за абнормната, проноцицептивна активност след безвредно въздействие. Така, A β -влакната, активирани след нископрагови механични стимули могат да освобождават SP, CGRP и невротропни фактори в дорзалния рог, като по този начин генерират състояние на централна свръхвъзбудимост. След увреждане на миелинизирани PAF е възможно прорастване на колатерали и на симпатикови аксони в PAF и дорзалните ганглии. Тези нови връзки допринасят за усилване на ектопичната активност в клетките на дорзалните коренчеви ганглии. Допълнително, увредени и неувредени PAF експресират α -адренорецептори, които допринасят за тяхната чувствителност на симпатикови въздействия (Vranken 2009(9)).

Периферна сенситизация е понижаване на прага на болката и повишена чувствителност на ноцицепторите, при което всеки следващ стимул с ниска активност предизвиква все по-силен отговор. Най-често тя е резултат от свързани с възпалителни процеси промени в химичния състав на средата около нервните фибри (McMahon, Bennett and Bevan 2008). Върху ноцицепторите се експресират многообразие от рецептори: за натиск, протони и температура (TRPV1, ASIC ванилоиди (VR1), за брадикинин (B1, B2), за пурины P2X3, хистамин и серотонин, интерлевкини и простагландини, които се активират от специфичните медиатори (медиатори на възпалението), йони, натиск или топлина. Периферната сензитизация е резултат на промени в основни протеини и йонни канали, които детерминират възбудимостта на ноцицептора. Простагландините

(особено PgE2) сенсibiliзират ноцицепторите към отделящите се от тъканите брадикинин, хистамин, SP (субстанция Р) в мястото на увреждането и/или възпаление и имат водеща роля в процеса на сенситизация. Блокирането на синтеза на PgE е основен механизъм в аналгетичното действие на неопиоидните аналгетици и нестероидните противовъзпалителни средства.

1.6.2. Централни процеси при невропатната болка

Централната сенситизация се обяснява с процесите, посредством които възниква състояние на свръхвъзбудимост в централната нервна система и което води до усилване на ноцицептивните стимули. Въпреки, че в централната сенситизация участват множество механизми, основните върху които се фокусират изследователите са три: промяна в глутаматергичната невротрансмисия/NMDA рецептори-медирана свръхчувствителност, загуба на тонични инхибиторни контроли (дезинхибиция) и глия-невронални взаимодействия. (фиг. 3)



Фиг. 3 (цитирана по Basbaum 2009)

1. Глутамат/NMDA рецептор-медирана сенситизация. След интензивна стимулация или персистиращо увреждане, активираните С и Аδ ноцицептори освобождават разнообразие от невротрансмитери, включително глутамат, субстанция Р, калцитонин-ген свързан

пептид, (CGRP) и АТР върху окончанията на невроните в ламина I от дорзалния рог. Като следствие, нормално тихите NMDA глутаматни рецептори, локализирани върху постсинаптичните неврони могат да сигнализират, повишавайки нивото на интрацелуларния калций и да активират калций-зависимите сигнални пътища и вторични месинджъри, включително митоген-активираната протеин-киназа (МАРК), протеин-киназа С (PKC), протеин-киназа А (PKA), фосфатидил-инозитол 3-киназа (PI3K), и Src. Тази каскада от събития повишава възбудимостта на невронните окончания и улеснява трансмисията на болковите сигнали до мозъка.

(2) Дезинхибиция: при обичайни обстоятелства, инхибиторните интерневрони непрекъснато освобождават GABA и/или глицин, като така се понижава възбудимостта на невронните окончания в ламина I и се модулира болковата трансмисия. В условията на вредно въздействие тази инхибиция може да бъде загубена, което като резултат се изразява в хипералгезия. Допълнително, дезинхибицията може да даде възможност на не-ноцицептивните миелинизирани A β първични аферентни влакна да се включат във веригата на болковата трансмисия, така че обикновено безвредни въздействия да се възприемат като болезнени. Това се случва отчасти и чрез дезинхибиция на възбудни интерневрони експресиращи PKC γ във вътрешната ламина II.

(3) Активиране на микроглията: Увреждането на периферните нерви промотира освобождаването на АТР и хемокина фракталкин, които стимулират клетките на микроглията. Microglial activation. По-специално, активирането на пуринергичните P2-R рецептори CX3 CR1 и Toll-подобни рецептори на микроглията води до освобождаване на мозъчен невротрофичен фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), който повишава възбудимостта и усилва възприятието за болка в отговор на вредни и безвредни нокси (хипералгезия и алодиния). Освен това, активираната микроглия освобождава множество цитокини, като тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF α), интерлевкин -1 β и интерлевкин 6 (IL-1 β , IL-6), както и други фактори, които допринасят за процесе на централна сенситизация. (Basbaum, et al. 2009)

При нормални обстоятелства болковите стимули водят до в освобождаването на аминокиселини с възбудно действие като глутамат, аспартат и др., невротропини и пептиди (субстанция P, CGRP) от централните окончания на ноцицептивните A δ и C влакна. Освободеният глутамат стимулира освобождаването на пост-синаптичните AMPA рецептори. Тригерирането на VDCC води до допълнителна деполяризация. Персистиращата стимулация от вредни нокси се развива в кумулативна деполяризация, удължава се времето през което са отворени AMPA каналите. Глутаматът проявява двойни възбудни ефекти, като се свързва с AMPA и NMDA рецепторите. Описаните до тук процеси повишават

интрацелуларната концентрация на Ca^{2+} йони и активират множество протеинкинази, фосфорилация на NMDA, освобождаване на ендогенни аминокиселини и пептиди, които повишават възбудимостта на невроните от втори ред, локализирани в дорзалните рога на гръбначния мозък. Стимулацията на NMDA е ключова за възбудимостта на невроните от втори ред и резултира в **централна сенситизация**. Централната сенситизация се проявява клинично със симптоми на хипералгезия, вторична хипералгезия и понижен праг на болката. С-влакната допълнително допринасят за прогресивното нарастване на възбудимостта в хода на вредното въздействие. Това е феномен, известен като *wind up*.

Съвременното разбиране за невропатната болка предполага участието и на множество други механизми, включващи (но не ограничени само до):

- ✓ Време- и пространствено сумиране;

Пространствено сумиране е начин за достигане на акционен потенциал в неврон чрез участието на множество пресинаптични клетки. Представява алгебрична сума от потенциали от различни зони на въздействие, обикновено върху дендритите. Сумирането на възбудни постсинаптични потенциали позволява достигане на прага, необходим за генериране на нов акционен потенциал (при възбудни импулси) или предотвратяването му (при инхибиторни такива) (Luders 2000).

Време-сумиране: височестотни акционни потенциали в пресинаптичните неврони предизвикват постсинаптични потенциали, които се припокриват и сумират с останалите. Ефектът се генерира от единичен неврон, като начин за постигане на акционен потенциал. Постсинаптичните потенциали са с по-голяма продължителност от интервала между АП. Клетъчната мембрана притежава характеристиките на кондензатор, поради което съществува определено време, което предотвратява бързите промени в

мембранния потенциал. Ако това фиксирано време е достатъчно дълго, сумирането нараства (Luders 2000). Амплитудата на предходния потенциал в точката, в която започва следващия ще се сумира, което генерира потенциал, който е като цяло по-голям от двата отделни.

- ✓ подбор (*recruitment*) на неактивни неврони;
- ✓ централна реорганизация на невроните;
- ✓ фенотипен диморфизъм (*phenotypic switching*) (вж. по-горе);

Освен това, в последните години се налага становището за невроимунни/възпалителни процеси в патогенезата на персистиращата болка при диабет. Активацията на не-невронални клетки (микроглия, астроцити, имунни клетки) е важен фактор във възникването и развитието на невропатната болка и при диабет е налице тяхното активиране в задните рога на гръбначния мозък (Surcheva, Surchev and Milev, et al. 2009) (Surcheva, Surchev and Surchev, et al. 2012).

2. ФАРМАКОТЕРАПИЯ НА НОЦИЦЕПТИВНАТА БОЛКА

Лечението на болката е фундаментално човешко право. За фармакологичното повлияване на болката е от значение да идентифицирането ѝ като ноцицептивна, невропатна или смесена по своя характер.

През 1980 г. беше разработена скалата на СЗО за лечение на ракова болка (първично ноцицептивна по природа). Лекарствата, включени в тази скала включват парацетамол (ацетаминофен), нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС), кодеин и по-мощни опиоидни аналгетици, които са

доказали своята ефикасност за контрол на болката при повече от 80% от пациентите, страдащи от ракова болка (Фиг. 4).

Paracetamol се понася добре и изглежда е еквивалентен на НСПВС при овладяване на болката при ревматоиден артрит (G. W. Grass 2011). Черндробните нарушения, като НЛР вследствие на приложението му са незначителни като честота при дози от 4 g/дневно или по-ниски. Показан е при леки до умерени болки, но намалява нуждата от по-мощни аналгетици при силна болка, ракова болка и предполагаемо има аналогичен ефект при хронична не-ракова болка.

Figure 4.1 Drugs used in the World Health Organization’s three-step analgesic ladder

Step 1	Paracetamol NSAIDs or COX-2 inhibitor
Step 2	Codeine, dihydrocodeine, dextropropoxyphene, meptazinol (often as co-analgesics, i.e. co-codamol)
Step 2→3	Tramadol
Step 3	Morphine, diamorphine, pethidine Methadone, fentanyl, buprenorphine Oxycodone, hydromorphone

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; COX-2, cyclo-oxygenase 2.

Фиг. 4 3-стъпкова скала на СЗО за лечение на болка (G. W. Grass 2011)

2.1. Нестероидни противовъзпалителни средства. Неопиоидни аналгетици

Тази категория аналгетици включва *paracetamol* (*acetaminophen*), *metamizole*, *phenazon* и НСПВС. Групата на НСПВС допълнително може да се раздели на две големи подгрупи, в зависимост от техния афинитет към СОХ (циклооксигеназа) ензимните изотипове. По-новите активни вещества

с противовъзпалителна активност се причисляват към групата, чийто таргет е COX-2 ензима (Serpell 2008, reprinted 2009).

Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) и неопиоидните аналгетици са хетерогенна по химичната си структура група от съединения (Rathmell and Fields 2015), които могат да бъдат класифицирани като производни на:

- Киселини:
 - Салицилова: *Acetylsalicylic acid, Methyl salicylate*
 - Фенилоцетна: *Acetofenac, Diclofenac*
 - Индолоцетна киселина: *Etodolac, Indometacin, Ketorolac*
 - Пропионова киселина: *Dexketoprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen*;
 - Енолова киселина (оксиками): *Lornoxicam, Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam*
 - Нифлумова: *Niflumic acid*
- Пиразолони: *Metamizole, EMINOPHENAZONE*
- Бутилпиразолиддиони: *oxphenbutazone, phenylbutazone*
- Анилини: *paracetamol, propacetamol, phenacetin*
- Диарил хетероциклени (коксиби):
 - Селективни COX2 инхибитори: *Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib*,
 - Преференциални COX2 инхибитори: *Meloxicam, Nimesulide*

(Якимова 2014)

В момента са познати над 30 НСПВС. Тези лекарства са с широко приложение за лечение на соматична болка и болка след травма. Известно е, че пациентите може да се повлияват добре от едно лекарство и да получат нежелани ефекти от друго, които са част от една и съща химико-фармацевтична група.

Metamizole широко се използва не само у нас, но също така в Индия, Русия, Китай и др. До сравнително скоро, употребата му в някои от

държавите-членки на ЕС беше ограничена, с оглед потенциални тежки НЛР, респ. на изключително редките случаи на агранулацитоза и левкопения, които са географски и генетично обусловени (Бакрачева 1997). Метамизол не предизвиква неблагоприятни ефекти върху стомашната лигавица и на практика не води до гастро-интестинални НЛР. Има добре изразено аналгетично и антипиретично действие и слаба антиексудативна активност. Аналгетичният му ефект е свързан с блокиране на COX-3 и освобождаване на бета-ендорфини (Власковска, Сурчева и Овчаров 1989). Има добър ефект при висцерални болки (бъбречни, жлъчни, маточни), което се дължи на наличието на известна спазмолитична активност (Яръков, Крушков и Ламбев 1981).

Един от основните проблеми свързани със системната /хроничната употреба на НСПВС са гастро-интестиналните усложнения. Благодарение на неговото идентифициране са разработени нова генерация НСПВС, наречени COX-2 инхибитори, които блокират само COX-2 и поради това са с по-ниска честота и тежест на НЛР (напр. 50% по-малко ГИ усложнения и без ефекти върху тромбоцитната агрегация).

През последното десетилетие вниманието на клиницисти и регулатори все повече се фокусира върху сърдечно-съдовите НЛР на нестероидните противовъзпалителни средства (COX – селективни и неселективни). Ефектите им върху гастро-интестиналния тракт и чернодробната функция са известни отдавна. Един мета-анализ на рандомизирани клинични изпитвания е установил, че високи дози ибупрофен и високи дози диклофенак се свързват с умерено повишен риск за сърдечно-съдови събития спрямо плацебо (подобно на COX2 инхибиторите). Друг системен преглед и мета-анализ на рандомизирани и контролирани наблюдателни проучвания доказва значително по-висок СС риск за диклофенак, спрямо ибупрофен и напроксен (Conaghan (2012) 32:).

Профилът на безопасност на нестероидните противовъзпалителни средства е обект на интерес от страна на регулаторите в продължение на над 10 години. Хронологично, оценката на профила на безопасност на НСПВС е както следва:

През 2004 г. вследствие на резултати от клинични проучвания се поставя въпросът за сериозни нежелани реакции, дължащи се на *rofecoxib*. Те дават информация за повишен риск от тромботични събития. Възникналите проблеми водят до доброволно оттегляне на разрешението за употреба на продукта. През 2005 г. СНМР стига до заключението, че няма нови данни свързани със сърдечно-съдови или гастро-интестинални нарушения, нито кожни нарушения от страна продуктите, които да са причина за повишена бдителност или регулаторни мерки. НСПВС остават важни средства за лечение на артрит и други болкови състояния. Все пак, СНМР констатира, че информацията за продуктите варира между отделните държави и различните лекарствени продукти, съдържащи едно и също активно вещество. Установен е повишен риск от тромботични събития, свързан с СОХ-2 инхибиторите, което е довело до ревизия на КХП и респ. информацията за пациентите (European Medicines Agency 17.10.2005) .

През 2006 г. продължава активното наблюдение и проследяване на сърдечно-съдовия риск при употребата на неселективни НСПВС. Мнението на СНМР може да бъде обобщено по следния начин: тромботичният риск за неселективни (*diclofenac*) и селективни СОХ-2 инхибитори (*etoricoxib*) е сходен при обичайните препоръчвани дозировки. Клиничните данни предполагат, че високи дози *ibuprofen* (2 400 mg/дневно) може да се свърже с повишен риск от тромботични усложнения и инфаркт на миокарда или инсулт. Епидемиологичните проучвания показват, че същото е валидно и за ниските дози *ibuprofen* (<1200 mg/дневно). С по-добър профил на безопасност е *naproxen* (1000 mg/дневно) (European Medicines Agency 2006). По тази причина, Комитетът за лекарствените продукти в хуманната

медицина препоръчва продължаване на активното наблюдение на данните за безопасност на НСПВС.

Процедурата приключва през 2012 с оценъчен доклад и препоръки: CHMP стига до заключението, че настоящите препоръки за лечение, отразени в информацията за продуктите съдържащи *ibuprofen* и *naproxen* са адекватни и не изискват ревизия на данните. Данните за *diclofenac* показват трайно леко повишение на риска от сърдечно-съдови нежелани ефекти, които са сходни с тези от COX-2 инхибиторите по тежест и честота, особено особено при употребата им във високи дози или за продължителен период от време (CHMP 2012).

През 2013 г. Комитетът за лекарствена безопасност на ЕМА (PRAC) и Координационната група за международни процедури (CMDh) излизат с общо становище, потвърждаващо високата степен на кардиотоксичност на *diclofenac*, която е много близка до тази на COX-2 инхибиторите (включително *rofecoxib*, чиято употреба беше спряна от ЕК в целия ЕС поради повишена честота на сърдечно-съдови НЛР). Употребата на *diclofenac* е противопоказана при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност NYHA клас II – IV, исхемична болест на сърцето, заболявания на периферните артерии и /или мозъчно-съдова болест. (Решение за изпълнение на Комисията от 25.09.2013 г. относно разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба, съдържащи активното вещество „диклофенак“, в рамките на член 31 от Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета С(2013) 6351 final). През 2014 г. PRAC започна преглед на сърдечно-съдовата токсичност на *ibuprofen* за системно приложение. За момента се счита, че рискови са високите дневни дози (над 2 400 mg), приемани за продължителен период от време.

3. ФАРМАКОТЕРАПИЯ НА НЕВРОПАТНА БОЛКА

За ефективното лечение на невропатна болка е важно да се има предвид, че това е многолико състояние с разнообразна етиология, патогенеза и хетерогенни прояви. Конвенционалните антиноцицептивни аналгетици често са неефективни или са с ограничена ефикасност при овладяването на невропатна болка. Повечето от използваните за овладяване на невропатната болка лекарства са известни като адювантни аналгетици, тъй като са разрешени за употреба и с одобрени други терапевтични индикации, като антидепресанти, антиепилептици (антиконвулсанти) и антиаритмични средства. Независимо от това, много от тях се използват широко за лечение на невропатна болка (Миланов 2016).

За лечението на невропатната болка са разработени три ръководства/указания/консенсуси, както следва:

- NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group), която работи под егидата на IASP, одобрено и възприето в световен мащаб;
- ръководство на European Federation of Neurological Societies;
- указания на Canadian Pain Society;

Цитираните основни ръководства се различават по между си само в определени детайли. NeuPSIG препоръчват три класа лекарствени продукти като първа линия терапия: антидепресанти (включително трициклични антидепресанти и обратими инхибитори на обратното захващане на серотонин и норадреналин [SSNRIs] – дулоксетин и венлафаксин), лиганди на $\alpha 2$ - δ калциевите канали (*pregabalin* и *gabapentin*) и лидокаин (*lidocaine*) за локално приложение под формата на 5% пластир. Като втора линия терапия се препоръчва използването на опиоидни аналгетици и трамадол (*tramadol*), въпреки че тези лекарства се препоръчват като първа линия при пациенти с епизодично екзацерираща хронична болка (Attal and Finnerup, Pharmacological Management of Neuropathic Pain 2010). Като средство на трети избор се коментират множество лекарства с недостатъчно доказана ефикасност. (O'Connor and Dworkin 2009) (Dworkin RH 2010; 85 (3 Suppl.))

National Institute for Health Excellency (NICE November 2013, last review December 2014) (UK) публикува указания за лечение на невропатната болка, които се припокриват с NeuPSIG и EFNS, въпреки че EFNS препоръките ограничават показанията на SNRIs като първа линия терапия при болезнени полиневропатии.

Canadian Pain Society препоръчва SNRIs венлафаксин и дулоксетин да се разглеждат като втора линия терапия за невропатна болка (DeMoulin, Clarck and Gilron 2007; 12(1)).

3.1 Антидепресанти

Повечето антидепресанти използвани в клиничната практика пряко или непряко потенцират ефектите на норадреналина и/или серотонина (5-НТ) в мозъка, (Rey 2015) повишават серототинергичните или норадренергичните механизми, като потискат обратното захващане на моноамините и респ. повишават нивото им в синапса. Класификацията им се базира основно на различните механизми на действие и таргетни моноамини.

- Инхибитори на моноаминооксидазата (MAOI)
 - Обратими, селективни инхибитори на MAO-A (*moclobemide*)
 - Необратими неконкурентни инхибитори, неселективни за MAO-A и MAO-B (*phenelzine*)
- Инхибитори на моноаминното захващане
 - Трициклични антидепресанти (*imipramine, desipramine, amitriptyline, nortriptyline, clomipramine*)
 - Селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (5-НТ) (SSRIs) (*fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, escitalopram*)
 - Инхибитори на обратното захващане на норадреналин (*reboxetine, bupropion, maprotiline*)

- Инхибитори на обратното захващане на 5-НТ/НА (SNRIs) (*venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran*)
- Антагонисти на моноаминните рецептори (*mirtazapine, trazodone, mianserine*)
- Други (*tianeptine* и др) (Варадинова 2014)

От тях с доказан ефект в овладяването на невропатната болка и включени в различните указания и ръководства са трицикличните антидепресанти и инхибиторите на обратното захващане на серотонин/норадреналин.

Трицикличните антидепресанти са група активни вещества, известни в медицинската практика от началото на 50-те години на миналия век, с основно терапевтично показание „симптоми на депресия (особено при необходимост от седирание на пациентите) и *enuresis nocturna*, след изключване на органична патология“ (MHRA 2016). В България разрешение за употреба имат само три активни вещества от групата на трицикличните антидепресанти: *amitriptyline, clomipramine* и *maprotiline*. Одобрените терапевтични показания на тези продукти в страната са „за лечение на различни депресивни състояния“ (ИАЛ n.d.).

Установено е, че трицикличните антидепресанти са ефикасни при лечението на невропатна болка. Широко използвани са *amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine*. Те са проучвани в множество двойно-слепи, рандомизирани и контролирани клинични изпитвания. Резултатите от тези проучвания предполагат, че ефектите за намаляване/овладяване на невропатната болка са независими от ефектите им като антидепресанти (Portenoy, Rapscak and Kanner 1984). Счита се, че ТСА дължат аналгетичния си ефект на инхибирането на обратното захващане на норадреналина и серотонина в централната нервна система (Rey 2015). В клинични проучвания неселективните ТСА (*amitriptyline, clomipramin*) са по-ефективни при невропатна болка в сравнение с относително селективните (НА) рептейкови блокери (*desipramine, maprotyline*) (Wolfe and Triverdi

2004). В публикуваните препоръки за лечение на невропатната болка намират място и други ТСА като *imipramine* и *nortriptyline*, но резултатите от клиничните проучвания относно тяхната ефикасност остават неубедителни. Ефектите на ТСА върху холинергичната, хистаминергичната и адренергична трансмисия обаче са причина за лимитиращи употребата им НЛР, като седация, ортостаза, аритмии и ретенция на урина. Това е особено приложимо за някои специални популации пациенти, като тези над 65 годишна възраст (Тодорова, Масларов, и др., Трициклични антидепресанти (амитриптилин) и мястото им в лечението на болезнената диабетна полиневропатия 2014). Редки, но сериозни нежелани реакции са понижаване на гърчовия праг и кардиотоксичност. Това налага внимателно титриране на дозата и системно наблюдение на пациентите с подлежащи заболявания на сърдечно-съдовата система (каквито са повечето пациенти с мозъчен инсулт). NeuPSIG препоръчва при всички пациенти над 40 годишна възраст, на които се предписват ТСА да се проведе ЕКГ преди започване на терапията, а при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и риск от внезапна сърдечна смърт тези продукти не трябва да се прилагат (Тодорова, Масларов, и др., Лечение на невропатна болка с централен произход - лекарствени продукти, потенциални взаимодействия и нежелани реакции. Обзор 2013)

Авторите на *Cochrane review* (Saarto and Wiffen Rev 2007;(4):) правят анализ на резултатите от 13 плацебо контролирани клинични изпитвания, които са включвали пациенти с невропатна болка с различна генеза и стигат до извода, че ТСА са по-ефикасни от плацебо. От други 12 проучвания, които сравняват отделните ТСА е установено, че няма съществени различия в тяхната ефикасност. NNT (*the number need to treat*) за умерено облекчаване на болката е бил 3,6 (95% CI 3–4.5) за всички ТСА, 3.1 (95% CI 2.5–4.2) за амитриптилин <150 mg, 2.6 (95% CI 1.9–4.5) за дезипрамин и 2.2 (95% CI 1.7–3.2) за имипрамин.

Трицикличните антидепресанти са продукти, които в процеса на разрешаването им за употреба и през целия им жизнен цикъл нямат одобрени показания за лечение на невропатна болка. Приложението им, както в България, така и в други страни-членки на ЕС за това показание е *off-label*, което наред с НЛР, допълнително ограничава употребата им в практиката (ИАЛ н.д.).

След откриването и въвеждането в практиката на трицикличните антидепресанти са разработени няколко генерации антидепресанти, като инхибиторите на обратното захващане на норадреналин и серотонин (SNRIs) и селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs).

SNRIs са най-новият клас антидепресанти, които са обект на проучване за ефикасност в овладяване на невропатна болка. Основни представители на тази група активни вещества са *venlafaxine*, *desvenlafaxine* (главен метаболит на венлафаксин, със сходен профил, но с по-лесно дозиране) и *duloxetine*.

Venlafaxine е бициклично фенилетиламиново производно. Във високи дози (225 mg и по-високи) механизмът му на действие се обяснява с ефекти върху обратното захващане на серотонин и норадреналин, но в по-ниски дози той повлиява предимно серотониновия реъптейк, което го прави сравним с SSRIs. Най-честите нежелани ефекти са сходни с тези на SSRIs, като гадене, повръщане, сексуални нарушения, сомнолентност. С най-голямо значение обаче е повишаването на артериалното налягане, която се наблюдава при дози от 100 до 300 mg дневно. Промените в артериалното налягане са дозо-зависими, с честота около 5% при доза под 200 mg дневно и 13 % при дневна доза по-висока от 300 mg (Ciraulo, Shader and Greenblatt 2011)

Duloxetine е антидепресант, който инхибира обратното захващане на норадреналин и серотонин. Той слабо инхибира обратното захващане на допамина, без значим афинитет към хистаминергичните, допаминергични,

холинергични и адренергични рецептори. *Duloxetine* доза-зависимо повишава екстрацелуларните нива на серотонина и норадреналина в различни мозъчни зони при животни. Нормализира прага на болката при няколко предклинични модела на невропатна и възпалителна болка и смекчава поведението при болка в модел на персистираща болка. Счита се, че инхибиращото болката действие на дулоксетин е резултат от потенциирането на десцендентните инхибиторни болкови пътища на централната нервна система (EMA 2009). Въпреки че е сходен с *venlafaxine*, той е по-мощен инхибитор на обратното захващане на норадреналин, с което се обяснява ефикасността му за лечение на невропатни болкови синдроми (Ciraulo, Shader и Greenblatt 2011). Не са провеждани проучвания за ефикасност на дулоксетин при други състояния, различни от диабетна невропатия (Dworkin RH 2010; 85 (3 Suppl.)).

Milnacipran принадлежи към същия клас инхибитори на обратното захващане на норадреналин и серотонин (SNRI). С оглед на неубедителните данни за ефикасност при лечение на болка при фибромиалгия, Европейската агенция за лекарствата (EMA) излиза с негативно мнение (Научни заключения и основания за отказ, представени от ЕМЕА н.д.) и е издаден отказ за разрешение за употреба в Европа.

3.2 Антиконвулсанти

Антиконвулсантите са активни вещества, включени в състава на лекарствени продукти от различни фармакологични групи, които се използват за лечение на различни форми на епилепсия. Според химичната си структура могат да се обособят в следните групи:

1. Барбитурати: *phenobarbital*
2. Хидантоинови производни: *phenytoin*
3. Карбоксамидни производни:

- *Carbamazepine, oxcarbazepine, rufinamide*, др.
- 4. Производни на мастните киселини
 - *Valproic acid*
 - *Tiagabine*
- 5. Сукцинимидни производни: *ethosuximide*
- 6. Бензодиазепинови производни: *diazepam, clonazepam*
- 7. Други антиепилептици: *lamotrigine, topiramate, gabapentin, pregabalin, lacosamide* и др. (Костадинова 2014)

Класическите антиконвулсанти *phenytoin* и *carbamazepine* се използват в лечението на невропатната болка от 60-те години на 20-ти век. Счита се, че потискат гърчовата симптоматика посредством различни механизми, включително функционална блокада на потенциал-зависимите натриеви канали, функционална блокада на потенциал-зависимите калциеви канали, директно или индиректно усилване на GABA-ергичната невротрансмисия и инхибиране на глутаматергичната невротрансмисия (Challapalli 2005). Те редуцират невроналната свръхвъзбудимост, което е фундаментално за конвулсивните състояния (Conway and Birnbaum 2015).

3.2.1. α_2 - δ лиганди на калциевите канали

Gabapentin е антиконвулсант, проучван за различни варианти на невропатната болка. Клиничните проучвания до момента са показали благоприятни резултати в лечението на болезнената полиневропатия и противоречиви данни за ефикасността му при лечението на болезнената диабетна полиневропатия и фантомната болка. *Gabapentin* се препоръчва като първа линия терапия за болезнени полиневропатии и постхерпетична невралгия, а от сравнително скоро има и одобрено показание за диабетна полиневропатия (Neurontin) (ИАЛ n.d.). Може да бъде започнат в доза от 100 mg до 300 mg вечер преди лягане или 100 mg до 300 mg три пъти дневно. Дозата трябва да бъде титрирана със 100 до 300 mg на всеки 3 до 7 дни до

максимална доза от 3600 mg дневно или до максимално поносимата от пациента в този дозов интервал. Обичайната ефективна доза е 1800 mg до 3600 mg дневно, за достигането на която може да са необходими няколко седмици. Характеризира се с минимална вероятност за лекарствени взаимодействия, тъй като не се метаболизира в черния дроб и не инхибира или индуцира чернодробните ензими. Все пак, при пациенти с бъбречна недостатъчност се препоръчва редукция на дозата. Като допълнителен ефект, габапентинът подобрява съня при пациентите.

Pregabalin е единственото доскоро лекарство (Lyrica) (лекарствен продукт, получил разрешение за употреба на територията на целия ЕС, по т.нар. централизирана процедура: www.ema.europa.eu) (EMA n.d.), което като ЛП има одобрено терапевтично показание за лечение симптомите на периферна полиневропатия. Препоръките за дозирането му включват начална доза от 50 mg три пъти дневно или 75 mg два пъти дневно. Общата дневна доза може да се титрира на стъпки от 150 mg на всеки 3 до 7 дни, до достигане на 500 mg дневно или по-ниска, максимално поносима доза. Все пак, дози по-високи от 300 mg не са показали сигурен по-благоприятен ефект в лечението на невропатната болка. По-ниските начални дози и по-бавното титриране могат да намалят проявата на сънливост като нежелана реакция. За *pregabalin* е характерна липсата на лекарствени взаимодействия и чернодробен метаболизъм. Има благоприятен ефект при съпътстващи оплаквания, като безсъние и тревожност. Съществуват различия в препоръките за дозиране на *pregabalin* за лечение на рDPN в САЩ (300 mg/дневно) и Европейския съюз (600 mg/дневно). Няколко ръководства, за разлика от разгледаните по-горе, препоръчват комбинирана терапия с прегабалин. Доказателствата, обаче, които подкрепят подобни препоръки са неубедителни (Mark S. Juhn 2015).

Pregabalin и *gabapentin* са активни на ниво *alpha-2-delta* субединиците на калциевите канали, понижават инфлукса на калциеви йони, като по този начин намаляват степента на централна сенситизация (Attal and Finnerup, *Pharmacological Management of Neuropathic Pain* 2010) (Finnerup, Sindrup and Jensen 2010). Елиминират се само чрез бъбречна екскреция в непроменен вид, поради което е малко вероятно да участват във фармакокинетични лекарствени взаимодействия. Двата медикамента изискват предварителна титрация на дозата. НЛР включват сомнолентност, замайване, повишаване на телесното тегло, главоболие, сухота в устата и периферен едем. *Pregabalin* е единственото активно вещество, което ААН ръководството класифицира с ниво на ефикасност А (Bril V 2011). Тази препоръка се базира на три до четири проучвания клас I, които са показали превъзходство на *pregabalin* при сравнение с плацебо. Препоръчителната доза за *pregabalin* е 300–600 mg/дневно. (Callaghan BC 2012;11(6)) *Pregabalin* и *gabapentin* се препоръчват за начално лечение на невропатна болка и в указанията на *National Institute for Clinical Excellency* (NICE) (NICE November 2013, last review December 2014). Подобряване в качество на живот на пациентите в отговор на лечение с *pregabalin* корелират със степента на облекчаване на болковата симптоматика (Vinik A 2013; 35). Все пак, възможно е това да се дължи на комбинирания ефект върху болката и нарушенията на съня и пряк ефект върху функциите на пациентите. EFNS класифицира *gabapentin* с ниво на ефикасност А; ААН определя ниво на ефикасност на *gabapentin* като В, като се обосновава с по-малък брой публикувани доказателствени клинични проучвания, включително наличие на едно проучване с негативни резултати. Указанията на EFNS са разработени на база мета-анализ от 7 проучвания след систематичен преглед на публикациите, с доказателства определени като клас I. Препоръчителната доза за *gabapentin* е 900–3600 mg/дневно. (Callaghan BC 2012;11(6))

Carbamazepine остава като средство на избор за болка при идиопатична тригеминална невралгия, но не се препоръчва за други форми на невропатна болка (DeMoulin, Clarck и Gilron 2007; 12(1)).

Lamotrigine е сравнително нов антиконвулсант, чийто механизъм на действия се обяснява с потенциал-зависимите катионни канали и инхибиране освобождаването на глутамат. Има публикации, които потвърждават неговата ефикасност за лечение на тригеминална невралгия и болезнена диабетна полиневропатия (DeMoulin, Clarck и Gilron 2007; 12(1)).

3.3. Други

Levetiracetam: В прегледа на публикуваните до 2013 г. проучвания за леветирацетам са включени шест малки *cross-over* проучвания със 174 участници и едно паралелно-групово със 170 пациенти. Същите са били лекувани с *levetiracetam* (2 000 mg до 3 000 mg дневно) или плацебо в продължение на 4 до 14 седмици. Участниците са били с невропатна болка с различен произход. Заключението на авторите е, че обемът на доказателствата за ефикасност на *levetiracetam* е бил недостатъчен и потенциално опорочен, поради използваните методи за анализ. Липсват сигурни доказателства, че *levetiracetam* е ефективен в намаляване интензитета на невропатната болка. Продължителното му приложение се свързва с нарастване броя на участниците, напуснали проучването, поради НЛР (Wiffen, и др. 2014).

Tramadol и опиоидни аналгетици: Трамадол хидрохлорид е синтетичен аналгетик, с дуалистичен механизъм на действие. Проявява централна аналгетична активност със слаб афинитет към μ -опиоидните рецептори, като същевременно предизвиква и инхибиция на обратния захват на норадреналин и серотонин на ниво гръбначен мозък (Li 2015).

Мощните опиоидни аналгетици се използват все по-широко при пациенти с доброкачествена хронична болка. През 2005 г. British Pain Society публикува препоръки за правилната употреба на опиоиди при персистираща болка (Haslam and Nurmiikko, 2008). Оксикодон, трамадол и комбинацията от трамадол /ацетаминофен е ефикасна за намаляване на болката при диабетна полиневропатия (Attal и Finnerup, Pharmacological Management of Neuropathic Pain 2010).

Болката при множествена склероза се е повлияла благоприятно от канабиноиди (тетрахидроканабинол, спрей за устна лигавица), по време на две клинични изпитвания. При 90% от участниците обаче са били докладвани НЛР, като не е установено развитието на толеранс (Attal и Finnerup, Pharmacological Management of Neuropathic Pain 2010).

Има публикации от единични рандомизирани клинични изпитвания, или от такива с непоследователни резултати за други лекарства. Ръководствата на NeuPSIG препоръчват такива лекарства да се оставят като резервни, за пациенти с непоносимост или такива които не отговарят адекватно на първа или втора линия терапия. Тази група лекарства включва някои антидепресанти (напр. *bupropion*, *citalopram*, *paroxetine*), антиконвулсанти (*carbamazepine*, *lamotrigine*, *oxcarbazepine*, *topiramate*, *valproic acid*), капсаicin в ниски концентрации за локално приложение, *dextromethorphan*, *memantine* и *mexiletin* (Dworkin RH 2010; 85 (3 Suppl.)).

3.4. Съвременни подходи в лечението на невропатната болка

Гранулоцитен колони-стимулиращ фактор (G-CSF):

Последните проучвания са показали, че G-CSF, освен ефекти върху гранулоцитната популация клетки има и не-хематологична активност и притежава потенциал да бъде използван в лечението на невронални увреди, включително при мозъчен инсулт и невродегенеративни заболявания.

Резултатите от проучване, проведено при 17 пациенти с различни увреждания на гръбначния мозък предполагат, че G-CSF притежава обезболяващ ефект по отношение на невропатната болка, дължаща се на компресионна миелопатия. Проучването включва 17 пациента, на които G-CSF е прилаган интравенозно, в доза 10 микрограма/kg/дневно, в продължение на 5 последователни дни. По време на и непосредствено след приложението му не са наблюдавани нежелани ефекти. Силата на болката е била оценявана посредством визуалната аналогова скала преди и след края на лечението (Kato, et al. 2013).

Генна терапия:

Лекарствената толерантност и потенциалната злоупотреба с някои лекарства са причина за недостатъчно ефективни в дългосрочен план решения за овладяване на невропатната болка. Потенциалната ефикасност на генната терапия за болка са били съобщени в множество пред-клинични проучвания, които са доказали контрол на болката на ниво гръбначен стълб. Този факт се подкрепя от едно проучване фаза I при хора. Използван е Herpes Simplex вирусен вектор, посредством който се доставя човешки ген за пре-проенкефалин (hPPE), кодиращ синтеза на ендогенните опиоидни пептиди met- и leu-enkephalin (ENK) при пациенти с онкологични заболявания и неподатлива на лечение болка от костни метастази. Проучването е установило, че лечението се понася добре и пациентите получили по-високи дози от терапевтичния вектор са били със съществена редукция в общите показатели на болката, в продължение на един месец след приложението на вектора (Goins, Cohen and Glorioso 2012 November).

Друга логична стъпка в развитието на терапевтичните подходи е клетъчната терапия (*Cell-based therapy*), посредством която се освобождават антиноцицептивни агенти в близост до увреждането на гръбначния стълб. Провеждани са клинични изпитвания с клетъчни линии, произлизащи от невронални клетъчни линии, които синтезират и освобождават

невротрансмитерите GABA и серотонин. Те са били използвани за оценка на потенциала за повлияване на невропатна болка след увреда на периферната или централната нервна система при плъхове. Използваните при трансплантацията клетъчни линии са довели до трайно обратно развитие на поведенческата свръхчувствителност (behavioral hypersensitivity¹) без това да е съпроводено от поява на тумор или други усложнения след графта.

Функционират като клетъчни мини-помпи за антиноцицепция, човешките невронални прекурсори вероятно биха представлявали полезен адювант или заместител на настоящите фармакологични методи за лечение на невропатната болка (Eaton, Verrocal and Wolfe 2012).

Стволови клетки (*stem-cells*): През последните години възможността за прилагане на стволови клетки за лечение на невропатна болка привлича все по-голям интерес. През последните 10 години са проведени и публикувани резултатите от повече от 17 предклинични проучвания при животни, като се използват различни субпопулации на стволовите клетки: невронални, мезехимни, умбиликални, костно-мозъчни стволови клетки. Резултатите от тези проучвания показват позитивни ефекти на стволовите клетки при облекчаване на експериментално индуцирана невропатна болка. Според авторите на една обзорна публикация, данните показват, че периферната невропатна болка е по-податлива на лечение със стволови клетки, спрямо болката дължаща се на централни лезии, като напр. вследствие увреда на гръбначния стълб. Едно от основните предимства на този вид терапия е бърза поява и голяма продължителност на ефектите за облекчаване на болката (Franchi, et al. 2014).

4. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ СТАРЧЕСКА ВЪЗРАСТ

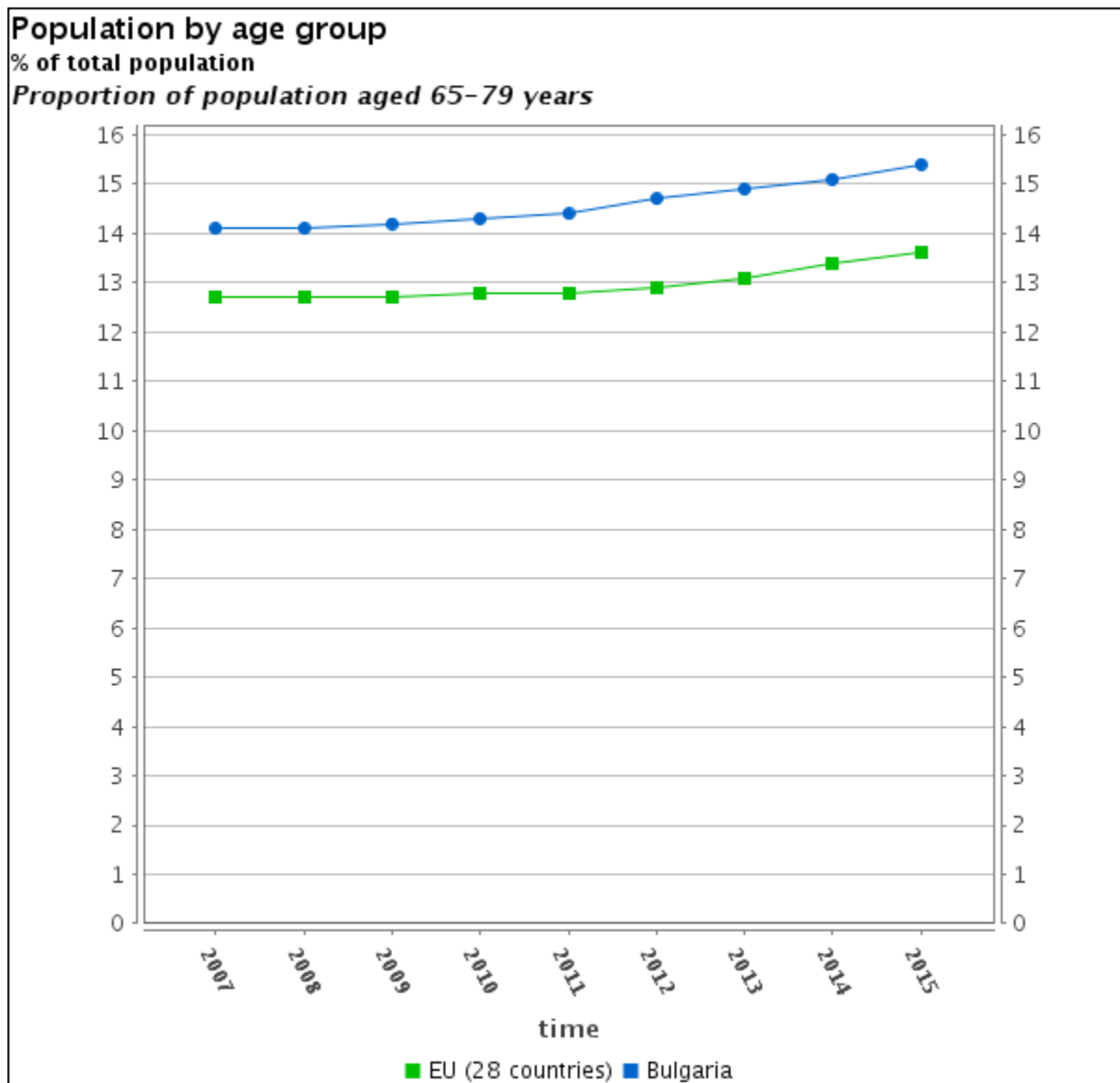
¹ Behavioral hypersensitivity is common following spinal cord injury (SCI), producing significant discomfort and often developing into chronic pain syndromes

Според класификацията на СЗО, приета в Киев (1963) пациентите ≥ 65 г. се определят като "Пациенти в напреднала възраст – ПНВ", а тези над 75 г. са "пациенти в старческа възраст" (ПСВ). В САЩ Бюрото за преброяване на населението дефинира като „възрастни“ хората над 55 години и такива в „старческа възраст“ – тези над 65 години (Shapiro 2004). За целите на фармацевтичната регулация на територията на ЕС се използва дефинирането на тази популация пациенти съгласно признато от ЕМА ръководство за клинични проучвания при специални популации, влязло в сила през 1994 година и все още приложимо (International Conference of Harmonisation 1993).

Съгласно доклад на Eurostat (Eurostat 2008) съществуват три основни фактора, които определят застаряването на населението в Европа: сравнително ниска раждаемост, удължаване продължителността на живота и достигането на пенсионна възраст на поколението родено в периода на т.нар. baby-boom. Като следствие от тях, бъдещите демографски тенденции в ЕС са за увеличаване на процента на хора, които са в т.нар. «старческа възраст», т.е. над 65 годишна възраст. Едновременно с всички неблагоприятни последици които този факт предизвиква в социално-икономически аспект, не трябва да се пренебрегва все по-голямата вероятност лекарите повече и по-често да се изправят пред проблемите на лечението на 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%) (фиг. 5).

Тъй като честотата на повечето заболявания, протичащи с невропатна болка (като захарен диабет, херпес зостер, болки в гърба, карциноми, ампутиран крайник, инсулт) нараства с възрастта, все повече хора в старческа възраст са в риск от появата на невропатна болка. 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. Важна цел при лечението на невропатната болка е подобряване на функционалния статус, като се имат предвид очакваните ефекти на болката върху състоянието на хората над 65 годишна възраст.



Source of Data: Eurostat

Last update: 13.01.2017

Date of extraction: 27 Jan 2017 13:22:47 CET

Hyperlink to the graph: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/graph.do?pcode=tps00010&language=en>

Фиг. 5 Популация в ЕС по възрастови групи

Лекуващият лекар може да изгради подходящ терапевтичен план за невропатна болка при хората в старческа възраст с внимателен подбор на лекарствата и като взема предвид съпътстващите заболявания, терапия и свързаните с възрастта промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на използваните лекарства (Schmader, et al. 2010). Същевременно, нарастването на броя на хората в старческа възраст поставя пред медицинската общественост сериозни предизвикателства, едно от които е в областта на фармакотерапията и фармацевтичната регулация.

Фармакотерапията е първият и най-широко използван метод, препоръчван за болка в гериатричната популация. Тя може да е необходимост за пациентите за кратък период от време или като хронично приложение. Съществуват множество съображения, които трябва да се имат предвид при използването на лекарства за лечение на болката при пациенти над 65 годишна възраст. По-възрастните пациенти често приемат много и разнообразни лекарства за придружаващи заболявания, което повишава риска от НЛР, нежелани събития, и дори от смърт в следствие на лекарства. В допълнение, съществуват някои ключови фармакокинетични особености, които трябва да бъдат добре разбрани и компенсирани (Ferrucci and Studenski 2015) (Янев и Власковска 2016):

- Пациентите в старческа възраст са с по-високо процентно съдържание на мазнини в организма си и с намалено съдържание на вода и мускулна маса. Това предполага, че водно-разтворимите лекарства са с по-висока концентрация в организма. Нараства обемът на разпределение на активните вещества с висока степен на липофилност, което може да удължи техния елиминационен полуживот. Променя се съотношението между серумния албумин и алфа₁-кисел гликопротеин и процентът на свързване на някои активни вещества със серумните протеини.

- Черният дроб на пациентите в тази възрастова група често е по-малък, с редуциран кръвоток, което вследствие води до намален брой функционално активни хепатоцити. Този факт, едновременно с ефектите на ензимите от групата на цитохром Р450 води до промени в лекарствения метаболизъм, които трябва внимателно да се оценят и да се обмисли дозировката за всеки конкретен пациент. Повишава се вероятността за забавяне на чернодробният клирънс на лекарствата метаболизиращи се посредством оксидация, редукция или хидролиза. *First-pass* метаболизмът също се променя с напредването на възрастта като се понижава приблизително с 1% за година след 40 годишна възраст. Затова, при определена дневна/еднократна доза за перорално приложение е възможно наличие на по-високи серумни нива на активното вещество спрямо изчислените/очакваните.
- Повишена честота на бъбречните заболявания също трябва да се има предвид при вземане на решение за предписване на лекарства, чиято елиминация зависи от реналния клирънс или за които е известно, че повишават риска от бъбречни увреждания. Дори при отсъствието на бъбречно заболяване при пациентите, известен факт е, че при хората над 65 годишна възраст клирънсът е редуциран, което променя профила на нежеланите реакции при много от лекарствата използвани без подобни проблеми при по-млади хора.

Пациентите в старческа възраст са особено чувствителни към антихолинергичните лекарствени въздействия. Много активни вещества (по-специално трициклични антидепресанти, антихистамини със седативно действие, антиму斯卡ринови лекарства, някои антипсихотици и антипаркинсови лекарства и др.) притежават изразена антихолинергична активност. Пациентите над 65 години и особено тези с когнитивни нарушения са по-податливи към тези ефекти и е възможно да получат нежелани реакции от страна на ЦНС при употребата на такива лекарства.

Лекарствата с антихолинергични ефекти често причиняват констипация, ретенция на урина (особено при мъжете с доброкачествена простатна хиперплазия), замъглено зрение, ортостатична хипотония и сухота в устата. Дори в ниски дози тези лекарства е възможно да повишат риска от инфаркт на миокарда. В допълнение към това, полипрагмазията е често явление при тази група пациенти.

5. РЕГУЛАЦИЯ

5.1. Конвенционални лекарствени продукти

Европейската законодателна рамка за лекарствени продукти в хуманната медицина гарантира високи стандарти за качеството и безопасността на лекарствените продукти. Тя се основава на принципа, че един лекарствен продукт може да бъде пуснат на пазара само след като е получил разрешение за употреба от компетентните органи. През годините тече интензивен процес на хармонизация на националните законодателства в тази сфера, като ЛП могат да получат разрешение за употреба от Европейската Комисия, което е валидно за територията на целия Европейски съюз или на национално ниво. Съществуват указания и регулация за ЛП, предназначени специфични групи пациенти, като тези в детска възраст, лекарствата-сираци, продукти от растителен произход с традиционна употреба, ваксини и клинични проучвания. Изискванията и процедурите за разрешаване за употреба, както и надзора над лекарствата след пускането им на пазара са разписани в Директива 2001/83/ЕС и Регламент (ЕС) No 726/2004.

Разрешаването за употреба на лекарствени продукти на национално ниво се регламентира от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина и свързаните с него подзаконови нормативни актове. Всяко РУ се основава на задълбочена оценка на документацията за качеството на продукта, неговата безопасност и клинична ефикасност. За издаването на разрешение за употреба се изисква представяне на подробна информация за проведените

от заявителя/притежател на разрешението за употреба предклинични и клинични изпитвания (за нови активни вещества или такива с ново терапевтично показание). Когато заявителят е в състояние да докаже, че продуктът е генеричен (съществено подобен) на референтен лекарствен продукт, който е разрешен или е бил разрешен за употреба в държава членка, преди не по-малко от 8 години, не се изисква представянето на резултати от собствени предклинични и клинични изпитвания (Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина 2007). В такива случаи, заявителят се реферира към данните за ефикасност и безопасност на оригиналния лекарствен продукт и доказва фармацевтична и/или биоеквивалентност.

За хармонизиране на заявленията и документацията на територията на ЕС, Европейската агенция по лекарствата и нейните комитети и работни групи разработва регулаторни и научни ръководства и указания към фармацевтичните компании, които са публикувани на интернет-страницата www.ema.europa.eu. В тях са доразвити основните изисквания, на които трябва да отговаря документацията по качеството, неклиничната документация и изпитванията, които се провеждат за установяване на фармакокинетичен профил, фармакодинамични характеристики на активното вещество и доказване клиничната ефикасност и безопасност на всеки отделен лекарствен продукт.

В Ръководството на CHMP (Комитет за лекарствени продукти в хуманната медицина) за клинични проучвания на продукти, предназначени за лечение на невропатна болка (*Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain*) дава насоки за дизайна на клиничните проучвания, подбора на пациентите, методите за оценка на ефикасността и др. Всички разрешени за употреба лекарства, с одобрени терапевтични показания „за лечение на невропатна болка“ са били обект на множество клинични изпитвания, които да докажат по безспорен начин

ефикасност, предимства и профил на безопасност при таргетна популация пациенти, по отношение вида на болковия синдром, и/или отделни форми на невропатната болка. Това е валидно за лекарствените продукти разрешени за употреба след 2007 година.

Фармакокинетиката на активните вещества в много случаи се променя с възрастовите промени в организма. Това налага преосмисляне както на някои от терапевтичните показания, така и дозирането на лекарствените продукти и потенциалните им взаимодействия с други лекарствени продукти. В съвременната фармацевтична регулация са установени някои принципи в оценката на съотношението полза/риск при специални популации пациенти (педиатрична, с нарушения в определени функции и системи, старческа възраст).

За разлика от лекарствените продукти, предназначени за употреба в детска възраст, до момента в Европа не съществуват унифицирани регулаторни изисквания към лекарствените продукти за старческа възраст. Единственият публикуван и все още приложим документ е указанията на ICH E7 Studies in support of Special Population: Geriatrics (*Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics* (CPMP/ICH/379/95)). Като се има предвид непрекъснато нарастващата група 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. За одобряването на информацията за продуктите (КХП и ЛП), разрешени за употреба по национална и/или децентрализирана (DCP & MRP) процедури, отговорност носи изцяло националният регулаторен орган на съответната държава. Следователно, регулаторните власти трябва да определят и въведат конкретни научни и регулаторни изисквания към документацията на лекарствените продукти.

Анализът, който Европейската агенция по лекарствата е направила показва, че настоящата регулация гарантира че в проучванията на лекарствени продукти участват представителна група от т.нар. „млади възрастни“. Същевременно е факт, че употребата на основните групи лекарствени продукти е с най-висока честота сред „старите“ възрастни (над 75 годишна възраст) пациенти. Независимо от това, процентът участници в клинични проучвания, които са от тази възрастова група е нисък, в сравнение с факта, че те са относително най-големите ползватели на лекарствени продукти. Този дисбаланс може да бъде обяснен с разширяването на критериите за изключване на пациенти от клиничните проучвания, базирани на съпътстващи заболявания. Често липсват регулаторни указания и ръководства за тези пациенти. Събирането на достоверни данни за съотношението полза/риск в таргетните популации изисква повече от внимателно балансиран брой участници в клиничните проучвания.

5.2. Съвременните методи за лечение

са предмет на друга регулация. Изброените съвременни методи на лечение (използването на колони-стимулиращи фактори, клетъчна и генна терапия), макар и все още в експериментална фаза, се срещат със сериозни регулаторни проблеми. Съгласно сега действащото европейско законодателство, този вид лечение се разглежда не като терапевтичен метод, а като лекарствени продукти за модерна терапия (*Advanced Therapy Medicinal Products*) (The European Parliament and the Council of the European Union 2007).

Лекарствените продукти за модерна терапия (ATMPs), включително продуктите за генна и клетъчно-базирана терапия, формират нов клас лекарствени продукти в Европейския съюз. Тъй като ATMPs са на предната позиция в научните разработки на лекарства, беше разработена специфична регулаторна рамка, която влезе в сила от 2009 г. Законодателството в тази

област на лекарствените продукти определя централна роля на Комитета за модерни терапии (Committee for Advanced Therapies (CAT)) към Европейската агенция по лекарствата (EMA). CAT е независим, мултидисциплинарен научен комитет от експерти, представители на всички страни членки на Европейския съюз и страните от Европейската икономическа зона, както и представители на пациентските организации и организациите на лекарите, работещи в тази област на медицината. CAT събира експерти от ЕС със специфични познания, които оценяват данните за качеството, безопасността и ефикасността на АТМР съобразно стандартите, определени от регулаторните органи и научните разработки в областта.

Изискванията към документацията за разрешаване за употреба на лекарствени продукти за генна и/или клетъчна терапия са дефинирани в Директива 2001/83/ЕС на Европейския Парламент и на Съвета.

По-доброто познаване на регулацията ще подобри стратегиите за разработване и ще създаде възможности за разрешаване за употреба на клетъчно-базирани лекарствени продукти. От регулаторна гледна точка всички те се класифицират като АТМР, освен ако разработващите ги не докажат, че използваните в продукта клетки са получени без етап на *in vitro* култивиране. По мнение на Комитета за модерни терапии (CAT), процесите на клетъчно култивиране съответстват на т.нар. съществена преработка и получените клетки се определят като активно вещество за лекарствен продукт. Лекарствените продукти, съдържащи стволови клетки се определят като продукти за клетъчна терапия или такива, от тъканно инженерство.

Като алтернатива, Регламент (ЕС) No 1394/2007 предлага продуктите със стволови клетки да могат да се разглеждат от националните регулаторни органи, по национална процедура, като се има предвид клаузата за „*Hospital exemption*“, или още болнични изключения (чл. 8, т. 7 от ЗЛПХМ). За да се

класифицира един АТМР като продукт за НЕ, той трябва да бъде изготвен за конкретен пациент, по индивидуално лекарско предписание съобразно специфични стандарти за качество и да се прилага в лечебно заведение на изключителната професионалната отговорност на лекаря (Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина 2007).

Регулаторният инструмент за НЕ може да се разглежда като адаптивен начин за пускане на национално ниво на лекарствени продукти за модерна терапия. Трябва да се признае, че присъщите и неизбежни за клетъчните материали от автоложен произход характеристики могат да направят някои приложения на клетъчната терапия по-близки до развитието на медицинските технологии, отколкото да класическия процес на разработване на лекарства със стандартните клинични изпитвания. Това не означава, че продуктите с автоложни клетки автоматично се дефинират като болнични изключения, тъй като регулаторните решения не се базират на произхода на клетъчната съставка. Във всеки случаи, тези НЕ все още са сравнително нова за Европа и напълно непозната за България процедура, която би следвало да се дискутира задълбочено на национално ниво.

5.3. Специални популации пациенти

Фармакокинетиката на активните вещества в много случаи се променя с възрастовите промени в организма. Това налага преосмисляне както на някои от терапевтичните показания, така и дозирането на лекарствените продукти и потенциалните им взаимодействия с други лекарствени продукти. В съвременната фармацевтична регулация са установени някои принципи в оценката на съотношението полза/риск при специални популации пациенти (педиатрична, с нарушения в определени функции и системи, старческа възраст).

Принципно изискване е лекарствата да бъдат проучени във всички възрастови групи на които биха били прилагани, включително и

популацията от пациенти в старческа възраст. Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат включени във фаза III на клинични проучвания (фаза II – само по преценка на спонсора и след получаване на становище от страна на местната етична комисия или КЕМИ). Броят на включените в клиничните проучвания възрастни хора трябва да е достатъчен, така че да позволи извършване на сравнителен анализ на резултатите спрямо тези при по-младите пациенти. Счита се, че в проучванията на нови молекули, особено за активни вещества като гореспоменатите е необходимо да се включат минимум 100 пациенти на възраст над 65 години. Този брой включени в клинично проучване пациенти би позволил откриването на клинично значими различия във фармакокинетиката и профила на безопасност на дадено активно вещество. За лекарства, за които се предполага, че няма да се използват често при възрастни пациенти е приемливо броят на включените възрастни пациенти да е по-нисък. Ръководството на ICH E7 (International Conference of Harmonisation 1993) препоръчва при проучване на нови молекули да се включват и пациенти на възраст над 75 години, като не се определя горна възрастова граница; да не се изключват пациенти с придружаващи заболявания; тези пациенти трябва да се наблюдават за взаимодействия между молекулата и заболяването. Ако се очаква дадено лекарство да се използва по-широко след пациентите в старческа възраст, в проучванията следва да бъде включен по-голям брой участници от тази възраст.

6. ПРОБЛЕМИ

Анализът, който Европейската агенция по лекарствата е направила показва, че настоящата регулаторна рамка гарантира че в проучванията на лекарствените продукти участват представителна група от т.нар. „млади възрастни“. Същевременно е факт, че употребата на основните групи

лекарствени продукти е с най-висока честота сред пациентите над 75 годишна възраст. Въпреки че те са относително най-големите ползватели на лекарствени продукти, процентът участници в клинични проучвания, които са от тази възрастова група е нисък. Този дисбаланс може да бъде обяснен с разширяването на критериите за изключване на пациенти от клиничните проучвания, базирани на съпътстващи заболявания (Cerreta, Eichler and Rasi 2012). Често липсват регулаторни указания и ръководства за тези пациенти. Събирането на достоверни данни за съотношението полза/риск в таргетните популации изисква повече от внимателно балансиран брой участници в клиничните проучвания. По правило, генеричните лекарства, които са предмет на национална процедура за разрешаване за употреба би следвало в информацията си да отразяват почти огледално оригиналните продукти. Това изискване се прилага в България със започване на предприсъединителните процеси, респ. старите продукти много често не съответстват или съответстват частично.

Пускането на пазара (издаването на разрешение за употреба) на всеки (нов) лекарствен продукт създава предпоставки за появата на сигнали за нови НЛР, дължащи се както на лекарствени взаимодействия, така и на взаимодействия лекарство – заболяване / съпътстващи заболявания, които не са били известни в периода преди разрешаването за употреба. Събирането на пост-маркетингова информация за НЛР сред пациентите в старческа възраст би могло да оптимизира информацията за продуктите, като не трябва да се пропуска фактът, че често НЛР сред хората над 65 години са с по-ниска честота. Причините се коренят не толкова в самия лекарствен продукт, колкото в нежеланието или невъзможността на тези пациенти да изпратят необходимото съобщение от една страна и от друга - затруднения в диференцирането на отделните симптоми – като проява на заболяване или като НЛР

Предписването на лекарствени продукти за лечение на симптоми или заболявания, които не са одобрени и включени в информацията за продукта е масово явление в медицинската практика. Използваният за описание му термин е *off-label use*. До настоящия момент няма единна дефиниция, нито законово определение на територията на Европейския съюз. Същото не е разписано нито в български закони или подзаконови нормативни актове, нито в директива 2001/83/ЕС, не се и коментира като такова. Понятието „*off-label use*“ произлиза от американския термин “products labelling“, което е аналог на кратката характеристика на продукта (КХП) в европейската фармацевтична регулация. Тук цитирам определение, дадено от Randall S. Stafford, в публикация в *New England Journal of Medicine*:

„Прилагането на лекарствени продукти за показания, които не са официално одобрени (т.е. за тях липсват официални доказателства за ефикасност и безопасност и не са включени в кратката характеристика на продукта - КХП), популация пациенти (възраст, раса, пол), нерегламентирана доза, път на въвеждане или лекарствена форма“ (Stafford n.d.).

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) използва дефиницията „*Situations where a medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the authorized product information. Off-label use includes use in nonauthorized paediatric age categories. Unless specifically requested, it does not include use outside the EU in an indication authorized in that territory which is not authorized in the EU.*“ от указанията за добри практики в областта на лекарствената безопасност (European Medicines Agency 2013). „Класически“ пример за това е употребата на лекарства за неодобрени клинични показания като употребата на антидепресанти (напр. трицикличните антидепресанти) в лечението и/или облекчаването на невропатната болка от различен произход. Спектърът на употребата извън

одобрените показания достига и до включването на активни вещества (ЛП) в указания за клиничната практика и първа линия терапия (като употребата на *gabapentin* за болезнена диабетна невропатия, в допълнение към неговата употреба при Herpes Zoster).

Ефикасността на *gabapentin* и *pregabalin* са доказани в лечението на болезнена диабетна невропатия и пост-херпесна невралгия. *Pregabalin*, подобно на *gabapentin* са аминокиселинни производни на гама-аминомаслената киселина (*gamma-aminobutyric acid*, GABA). Те проявяват действието си, като се свързват с $\alpha 2\delta$ -субединицата на волтаж-зависимите калциеви канали. Свързването на пре- и пост- синаптичните мембрани резултира в инхибиране освобождаването на невротрансмитери с възбудна активност. Счита се, че свързването на $\alpha 2\delta$ -субединицата има роля както за антиноцицептивния ефект, така и вероятно за антиепилептичната активност на тези активни вещества. Налице са противоречиви съобщения за ефикасността на габапентиноидите при възпалителни и невропатни модели на животни спрямо механичната и термална свръхчувствителност (Patel and Dickenson 2016;4(2):e00205). Въпреки че директното сравняване показва сходни модели на ефикасност и профили на поносимост (Joint Formulary Committee 2015), сравнителни проучвания на *pregabalin* и *gabapentin* при невропатна болка, включително при болезнена диабетна полиневропатия, пост-херпесна невралгия и невропатна болка, дължаща се на увреждане на гръбначния мозък на практика липсват.

III. 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:

На тази основа да се даде отговор на някои основни въпроси като:

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 (CCI модел и 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. Провеждане на 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.

IV. 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, съпоставени в контролирана лабораторна обстановка с естествен ден / нощ циркаден ритъм и $22^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 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). След завършване на *in vivo* експериментите животните са екстерминирани със свръхдоза CO_2 газ, въздушна емболия или екссангвинация под обща анестезия. Всички *in vivo* експерименти и манипулации са били одобрени от Комитет за етика на научните изследвания на МУ София. Във всяка от групите бяха включени по 8 (осем) опитни животни.

1.2 Модел на невропатна болка:

Налице са обширни доказателства, че хроничното увреждане на периферен нерв вследствие на притискане (хронична констриктивна увреда - CCI) би могло да симулира основните симптоми на хронична нервна компресия в клинични условия на травма или туморен растеж (Finnerup, et al. 2015; 14). CCI води до развитие на алодиния, обикновено в рамките на 10-14 дни след легирането на нерва и включва в себе си поведенчески реакции на спонтанна болка, има възпалителна и невропатна компонента. Изпълнен беше по следния начин: под обща анестезия (*ketamine*, 50 mg/kg, *i. p. plus nembutal*, 12 mg/kg, *i. p.*) чрез хлабава лигатура беше извършен CCI на *n. ischiadicus*. След разкриването му между глутеалните и феморални

мускули, нервният ствол се лигира с четири примкови лигатури, поставени на разстояние от 3 mm (Bennett and Xie 1988;33(1)).

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.

Стрептозотоцинът е токсичен за β -клетките на панкреаса. Установено е, че диабет, хипералгезия и свръх-реактивност на С-влакната при модел на плъхове се развиват дори и след подкожно приложение на стрептозотоцин в рамките на 2-3 седмици. Въпреки че съществуват опасения, че стрептозотоцинът проявява пряко невротоксично действие, което би предизвикало невропатия с токсична генеза, доказано е, че невропатията при употребата му се развива като следствие на хипергликемия, а не е резултат от токсичните му ефекти (Gregory, et al. 2013).

За да се верифицира развитието на хипералгезия или алодиния, болковата хиперсензитивност беше оценена няколко пъти преди ССИ (изходни стойности), на ден 14 след операцията и на ден 25 от STZ-индуцирания диабет. Посредством стомашна сонда, перорално, им беше приложен *gabapentin* (60 mg/kg) [с търговско име Neurontin, ПРУ Pfizer Europe MA EEIG, UK] или *pregabalin* (30 mg/kg) [с търговско име Lyrica, с ПРУ Pfizer Limited, UK], разтворени в 2 ml физиологичен разтвор. Дозите, които са прилагани на животните са определени на база ED₅₀ (ED₅₀ на *gabapentin* 200 mg/kg като антиконвулсант (Pfizer Canada 2016), ED₅₀ за *pregabalin* 3-30 mg/kg p.o. (Verma, Singh and Singh 2014)) за двете активни вещества за плъхове и предварително проведени експерименти в Катедрата.

2. Тестове за отчитане на алодинични прояви

2.1. Paw withdrawal test (тест за отдръпване на лапата)

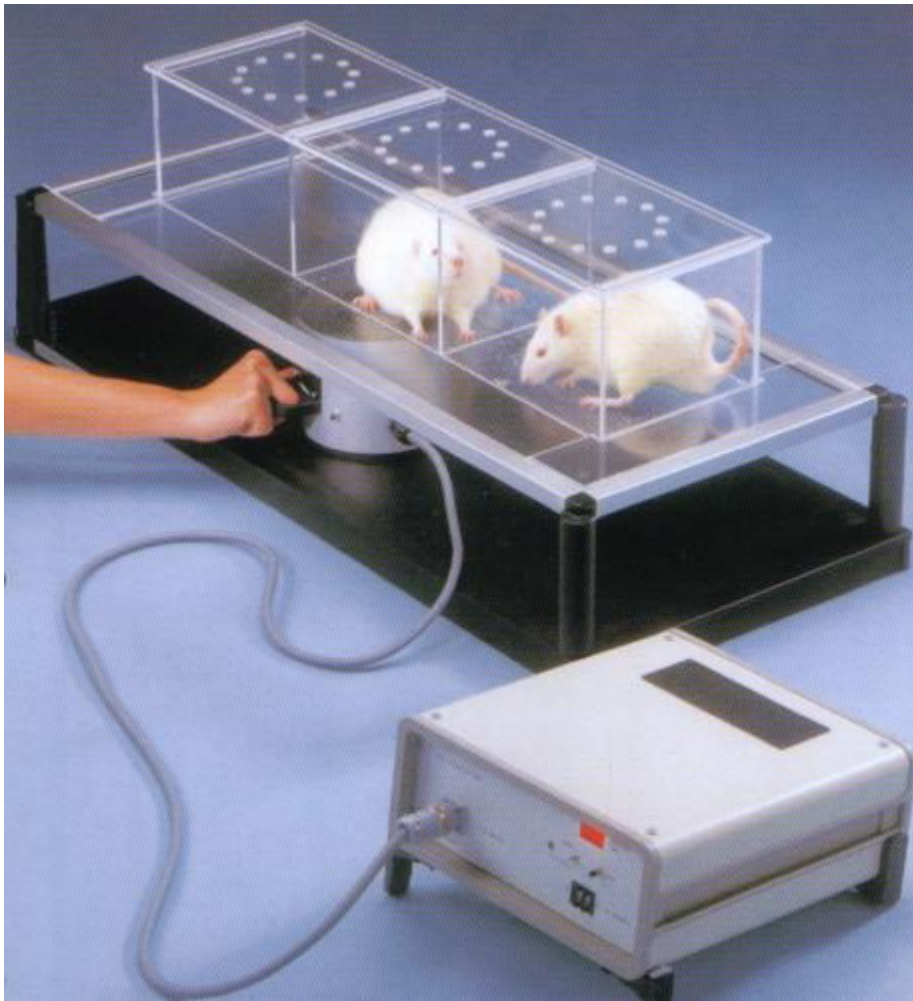
Механичната алодиния беше определена при всички CCI оперирани плъхове с измерване прага на отдръпване с филаментите на *von Frey*, като се използва динамичен плантарен естезиометър (Ugo Basil, Italy) (фиг. 6). При него се използва ригидна метална нишка, която се издига перпендикулярно към средната трета на съответната задна лапа на плъха. Задават се стойности на натиск върху лапата от 0 до 50 g и време за реализиране на натиска – от 0 до 20 sec. Апаратът автоматично оценява чувствителността при допир върху плантарната повърхност на животното. При всяко отдръпване на лапата, естезиометърът автоматично прави запис на латентното време и актуалната сила при която се наблюдава рефлексът на отдръпване на лапата. 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. 6 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 лапата на животните. Прилага се подвижен източник на инфрачервена светлина, насочен перпендикулярно към средната трета на съответната лапа на плъха. Предварително животните са поставени в прозрачен съд от плексиглас, който е разположен над работната маса, и им беше оставено време за аклиматизация в рамките на около 20 min. Подвижният източник притежава датчик, който отчита отразенаа от лапата светлина. След като животното почувства болка, то отръпва лапата си, при което датчикът спира да възприема отразената светлина и апаратът регистрира съответното латентно време в секунди (фиг. 7).



Фиг. 7 Plantar heat test -

Латентното време на отдръпване се определя в секунди и се изчислява като средно от три последователни измервания.

2.3 Incapacitance test

Нарушенията в двигателния апарат вследствие болка са оценени с *incapacitance test*. Апаратът, 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. 8) Използван е апарата на Ugo Basil, Italy. 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. Необходимостта от облекчаване на болката в изправено положение при плъховете води до разпределяне на по-лек натиск (телесно тегло) върху наранената лапа.



Фиг. 8 *Incapacitance test*. Животното е поставено така, че да пренесе цялата тежест на тялото върху задните крайници. Разпределението на тежестта корелира със силата на болката, която изпитва.

Приема се, че предимството на този тест е това, че в момента на измерването животното е оставено напълно самостоятелно, като се дава възможност да се проследи степента на нарушаване на функцията на засегнатия крайник, независимо от патогенетичния механизъм на болката. Напълно се избягва и влиянието на експериментатора. По това, до каква

степен животното щади засегнатата лапа, можем да съдим за силата на болката, която изпитва. Тъй като при всяко измерване се отчитат едновременно по две стойности, беше въведен метод за унифицирано представяне на данните чрез изчисляване на съотношението [натиск от лапата с ССІ /натиск от здрава лапа]. Така получените данни са много по-лесно достъпни за обработка, графично представяне и интерпретация (Цакова 2016).

Стойност от една (1) единица е мярка за постуралното равновесие, докато стойности по-малки от 1 показват асиметрична стойка и биха могли да определят количествено степента на интензивност на болката в увредената лапа. Преди експеримента, плъховете бяха привикнали да стоят спокойно изправени в неограничена ограничителна стойка, поставена над платформи за преобразуватели на налягане.

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 интензивност (по VAS) >40 mm, което налага пациентите да бъдат хоспитализирани, за инициране на лечението с антиконвулсант. Всички пациенти трябваше да имат поне един

от следните признаци или симптоми: пареща болка, дизестезия или алодиния.

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 цитираните по-долу критерии за изключване от проучването. Пациентите с тежки чернодробни или бъбречни увреждания, както и такива с установена свръхчувствителност към проучваните лекарства също не бяха включени. В началната фаза отпаднаха общо шест от селектираните 130 пациенти: двама пациенти (1,54%) поради липса на комплайнс 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.

По време на проучването всички пациенти са получавали системно предписаното им лечение за основното заболяване, като целта беше да се поддържа 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* а тези от **група В** бяха лекувани с *pregabalin*. 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. На пациентите беше снемана детайлна анамнеза и бяха преглеждани от лекар в началото на проучването, и съответно на първи, трети и шести месец след постигане на оптималната терапевтична дозировка. При всяка визита пациентите бяха разпитвани за спазване на препоръчания хранителен режим и прием на предписаната терапия, съпътстващо лечение и поява на НЛР. Като първична крайна точка е определена интензивността на болката, измерена по VAS. Пациентите трябваше да опишат интензивността 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) (Jensen, Chen и Brugger 2003;4). За вторична крайна точка е определена оценката на нежеланите лекарствени реакции (НЛР).

В съответствие с препоръките за добра клинична практика, дозите на *gabapentin* и *pregabalin* са титрирани постепенно до достигане на желаната дозировка при всички пациенти. Лечението с *pregabalin* е започвано с дози от 75 mg, които постепенно са повишавани с по 75 mg на всеки 3 до 7 дни до постигане на оптимален контрол на болката. Лечението с *gabapentin* е започнато с дневна доза от 300 mg и постепенно дозата е повишавана със 100 mg на всеки 4 до 7 дни до постигане на оптимален контрол на болката. 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.

Табл. 3 Критерии за включване в проучването

- Пациенти с диабет тип 1 или тип 2;
- Пациенти със сила на болката, определена по Визуалната аналогова скала (VAS) между 40 и 100 mm;
- Пациенти с HbA1c под 10 mg%
- Наличие на сензорна полиневропатия с давност поне 3 месеца;

Таблиц 4: Критерии за изключване

- Бременност
- Силна болка с друга етиология
- Съпътстващи състояния, протичащи с болка
- Лезии на централната нервна система
- Депресия
- Пациенти с конвулсивни заболявания/епилепсия
- Нарушения на съня или настроението, които биха променили възприятието за болка и по този начин, променят обективността на проучването.
- Пациенти, които приемат друга терапия за овладяване на болката.

При първата визита, която се разглежда и като изходна, с цел да се оцени общото състояние на пациентите, гликемичен 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.

4. Статистически анализ

Анализът на данните включва дескриптивна статистика, тестове за различие, дисперсионен и корелационен анализ и анализ на честотите.

Дескриптивна статистика. За възрастта и интензивността на болката по VAS (mm) при отделните групи пациенти са изчислени и представени таблично основните извадъчни показатели - обем на извадката (n), минимална стойност (min), максимална стойност (max), средна аритметична (mean), стандартна грешка на средната аритметична (std.err.), стандартно отклонение (SD) и медиана (Me).

Тестове за различие. Предварително са направени тестове за нормалност на разпределението – тест на Shapiro-Wilk и за еднаквост на дисперсиите - тест на Fisher. В зависимост от изпълнението на условията за приложение, сравнението на две независими извадки е направено с параметричния *t* тест на Student или ранговия *U* тест на Mann-Whitney. Приетото ниво на значимост е $\alpha = 0,05$.

Дисперсионен анализ. Промяната в стойностите на VAS (mm) в процеса на лечението е изследвана с еднофакторен дисперсионен анализ на свързани извадки (one-way repeated measures ANOVA) или тест на Friedman (Friedman repeated measures analysis). Множественото сравнение по двойки е направено съответно по метода на Holm-Sidak или Tukey тест.

Корелационен анализ. За установяване на връзка между интензивността на болката и изходните стойности за интензивност на болката по VAS и възрастта на пациентите, са изчислени коефициентите на корелация (*r*), а тяхната достоверност е проверена с *t* теста.

Анализ на честотите. Честотите на пациентите, разделени по пол и степен на болката в отделните групи са изчислени и представени като брой

и %. Сравнението на честотите е направено с теста на Пирсон χ^2 или Fisher exact test, в случаите с честоти по-малки от 5.

Графично представяне. Резултатите са визуализирани с помощта на колонни диаграми; хистограми на разпределение на честотите; графики тип „box plot“, представящи медианите и най-важните проценти; графики тип „error bars“ със средните аритметични и техните стандартни грешки; и линейни графики.

Статистически програми. 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 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 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 (РУ е издадено от Европейската Комисия, след оценка от страна на Комитетите и експерти към Европейската агенция по лекарствата).

Използваните материали са свързани с документацията към процедурите за разрешаване за употреба на лекарствените продукти на национално ниво, която се регламентира от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина 2007) и свързаните с него подзаконови нормативни актове. Беше проведен систематичен преглед, като са използвани наличните данни в регистъра на разрешените за употреба лекарствени продукти, публикуваните кратки характеристики на продуктите. Анализът е направен, за да се оцени дали данните за гериатричната популация са акуратно представени в информацията за продуктите.

V. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

1. Експериментална невропатна болка при плъхове

Невропатната болка при хора и животни се характеризира с разнообразие от симптоми, поведенчески прояви, като алодиния, хипералгезия, термална хипералгезия, студова алодиния и спонтанна болка.

Ние проучихме ефектите на *gabapentin* и *pregabalin* в модели при животни, които са най-релевантни на клиничните условия, т.е. модел на травматична нервна увреда (хронична констрикция на седалищния нерв - CCI) и диабетна невропатия при STZ-индуциран диабет.

Повлияване на тактилната хипералгезия при модел на CCI от *gabapentin* и *pregabalin*:

Констриктивната увреда на n. ishiadicus (CCI) е един от широко използваните, признати като валидни експериментални модели на невропатна болка (Gregory, и др. 2013) (Surchev, et al. 2009). Както е показано в предишни проучвания, CCI е адекватен модел и алодинията се проявява максимално между 15 и 20 ден при *incapacitance* теста. При теста на *von Frey* невропатната болка достига максимум между 12-ия и 17-ия ден след констрикцията на нерва, като постепенно се наблюдава намаляване на алодинията. При използването на тестовете за определяне на механична и термична хипералгезия максимумът на хипералгезията е установен между 17-ия и 22-рия ден. (Н. С. Янев 2011)

Изследвани бяха ефектите на *gabapentin* и *pregabalin* върху модели на невропатна болка (CCI) и при STZ модел на диабетна невропатия с *Incapacitance test*, *Von Frey* и термична хипералгезия както следва:

Изследванията са проведени върху мъжки плъхове (200 - 220 g). Животните са разделени в групи на случаен принцип (*at random*) по 8 /група и отглеждани без ограничение на двигателната активност в контролирана лабораторна обстановка.

За да се верифицира развитието на хипералгезия или алодиния, болковата хиперсензитивност беше оценена няколко пъти преди CCI (изходни стойности), на ден 14 след операцията и на ден 21 от STZ-индуцирания диабет. След осъществената CCI, на 14-я ден бе установено, че плъховете със CCI модел на невропатна болка 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. За потвърждаване развитието на диабет, същият беше установен с мониториране на кръвната захар 3 дни след прилагането на стрептозотоцин. Плъховете с нива на кръвната захар 15 mmol/l или по-високи бяха диагностицирани с диабет и бяха използвани в експериментите.

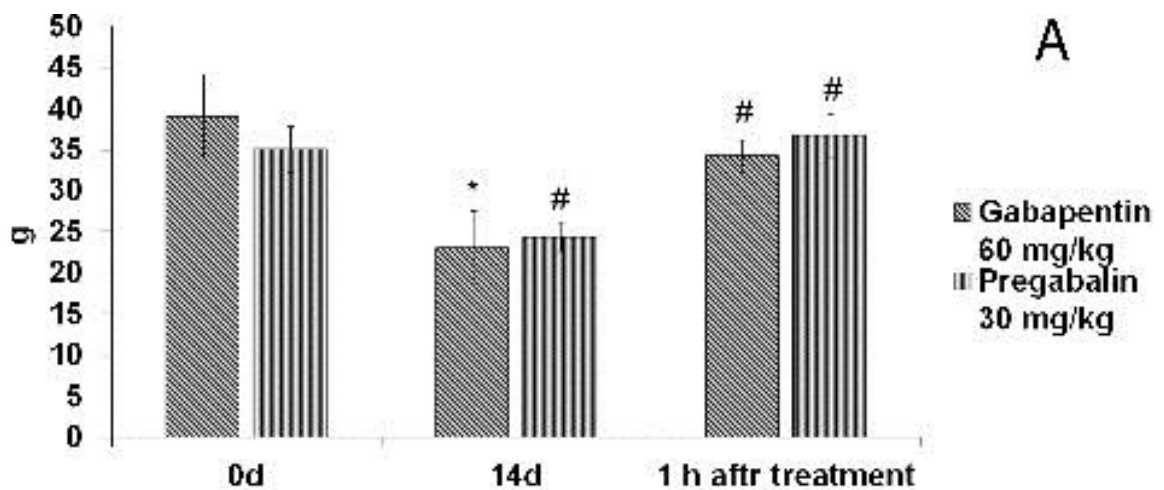
Посредством стомашна сонда на плъховете перорално беше приложен *gabapentin* в доза от 60 mg/kg или *pregabalin* в доза съответно 30 mg/kg, разтворени в 2 ml физиологичен разтвор. Един час след приложението на *gabapentin* и *pregabalin* е проведено повторно изследване на различните прояви на невропатна болка.

Резултати

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

Paw withdrawal test

Пероралното приложение на *gabapentin* (60 mg/kg) сигнификантно облекчава индуцираната от CCI алодиния, установена по метода на Von Frey. Удължаването на латентното време за отдръпване беше максимално на първия час след приложението на медикамента. Пероралното приложение на *pregabalin* (30 mg/kg) също резултира до сигнификантна инхибиция на алодиничните прояви, доказана с удължаване на латентното време за отдръпване на лапата в отговор на тактилни стимули (фигура 9).



Фиг. 9 Ефекти на *gabapentin* и *pregabalin* върху тактилната хипералгезия при модел на невропатна болка с хронична констрикция на n. ischiadicus (CCI) при плъхове.

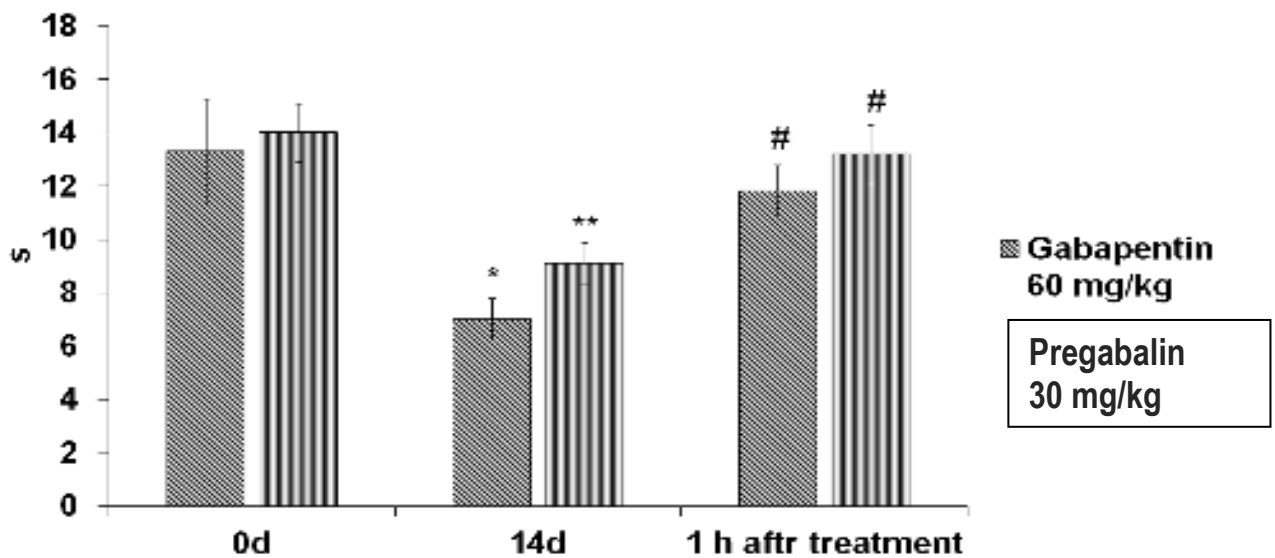
Бележка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ спрямо ден 0* и ден 14# съответно; n=8

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

Повлияване на болковия/прага на термална хипералгезия при модел на CCI и STZ-индуциран диабет от *gabapentin* и *pregabalin*:

Plantar heat тест:

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 10. 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.

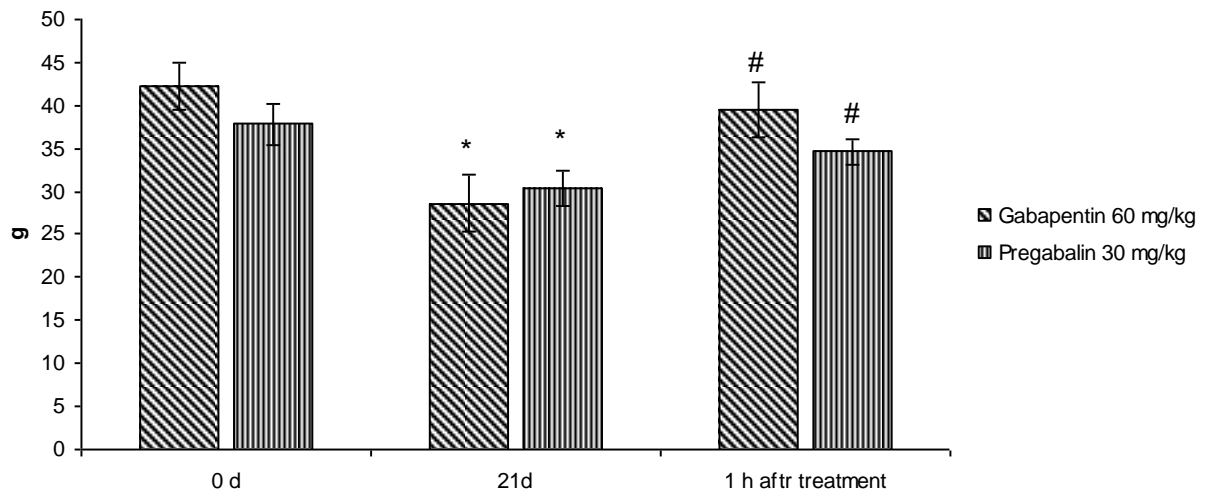


Фиг. 10: Ефект на *gabapentin* и *pregabalin* върху термалната хипералгезия при CCI-индуцирана невропатна болка при плъхове

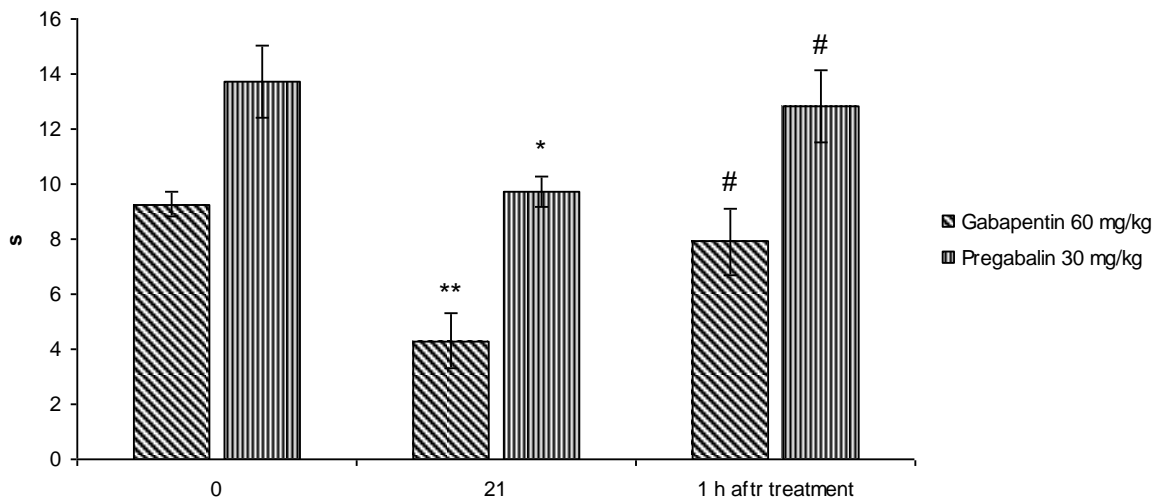
Бележка: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; # $P < 0.05$ vs. Ден 0 * и ден 14#, съответно. $n=8$

При плъхове с диабет наличието на невропатия (сигнификантна термална свръхчувствителност) беше оценена на ден 21 след предизвикването на диабет (фиг. 11).

A:



B:



Фиг. 11 Ефекти на *gabapentin* и *pregabalin* върху тактилната (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 удължи PWT. Скъсеното PWT при плъхове с диабет се възстанови до нормални стойности след прилагането на *pregabalin*. 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.

Установена е статистически значима разлика в проявите на невропатна болка при животните и при трите използвани теста за идентифицирането ѝ, респ. значително се повишава прагът на отдръпване (raw withdrawal threshold – PWT) в отговор на тактилни (von Frey) стимули и значимо е понижена термалната хипералгезия в *plantar heat* теста ($P < 0.05$). Приложението на *gabapentin* и *pregabalin* облекчи и ипсилатералните дефицити при *incapacitancy* теста при ССИ модел на плъхове ($P < 0.05$).

Резултатите показват, че *gabapentin* и *pregabalin* атенюират проявите на тактилна и термална хипералгезия при плъхове. Ефектите са сравними при ССИ 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 в 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.

2. Невропатна болка при пациенти с диабет

Проучването включва 62 пациенти с диабет тип 1, хоспитализирани за определен период, които отговарят на описаните критерии. На пациентите е прилаган *gabapentin* (900 mg/дневно, n=32) или *pregabalin* (300 mg/дневно, n=30) в продължение на поне 6 месеца. Установено е, че габапентиноидите са с добра поносимост и не се наложи преустановяване на лечението поради неочаквани и/или сериозни НЛР. Само при двама пациенти в началната фаза

(3,3%) и четирима във фазата на титрация на дозата (6,7%) на *pregabalin* се наложи да се изключат поради проявата на тежки НЛР (вертиго и нарушения на съня).

Едновременно с това в проучването бяха проследени и 62 пациенти с диабет тип 2, преминали на лечение в клиниката през определения времеви период и отговарящи на зададените критерии. При 30 от тях е приложено лечение с *gabapentin*, а на 32 пациенти – лечение с *pregabalin* в цитираните по-горе дневни дози. От пациентите с диабет тип 2 преди ден 0 на проучването няма отпаднали, поради поява на НЛР и отсъствие на комплайънс от страна на пациентите. Средна давност на болезнената диабетната полиневропатия е повече от 12 месеца и средна по степен интензивност (определена по VAS като >40 mm), което налага, за инициране на лечението с антиконвулсант, пациентите да бъдат хоспитализирани.

Двете групи пациенти бяха сравними по отношение на разпределение по пол, възраст и изходни клинични характеристики (табл. 5 и 6, фиг. 12 и 13):

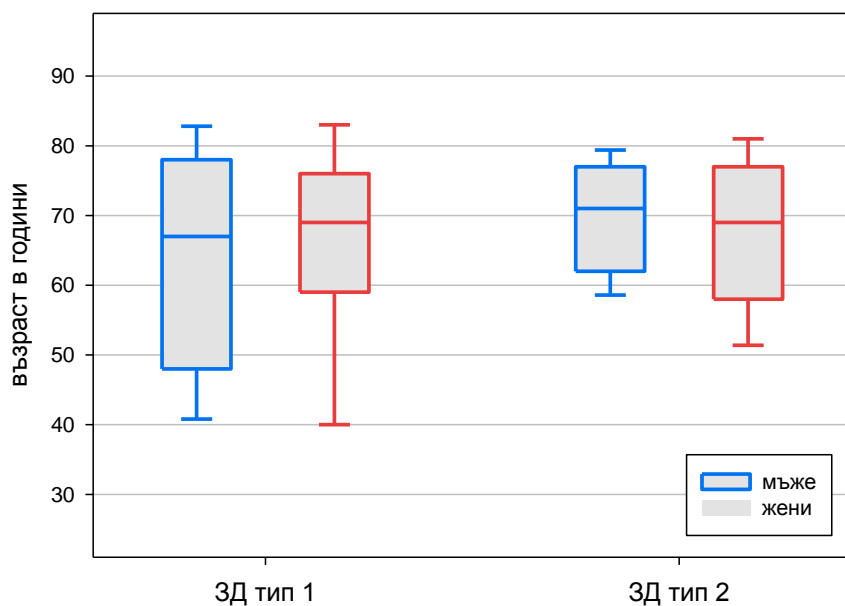
Разпределение по пол и възраст:

Пациенти, лекувани с *gabapentin*

Възраст – мъже и жени

Таблица 5. Основни извадъчни показатели на възрастта в години на мъжете и жените със ЗД тип 1 и тип 2, лекувани с *gabapentin*

тип ЗД	пациенти	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
ЗД тип 1	мъже	15	36	84	63.3	4.2	16.3	67
	жени	15	28	86	66.3	3.7	14.3	69
	общо	30	28	86	64.8	2.8	15.2	68.5
ЗД тип 2	мъже	15	58	80	69.5	2.0	7.9	71
	жени	15	49	81	68.0	2.7	10.4	69
	общо	30	49	81	68.7	1.7	9.1	70



Фиг. 12 Възраст в години на мъжете и жените със ЗД тип 1 и тип 2, лекувани с *gabapentin*

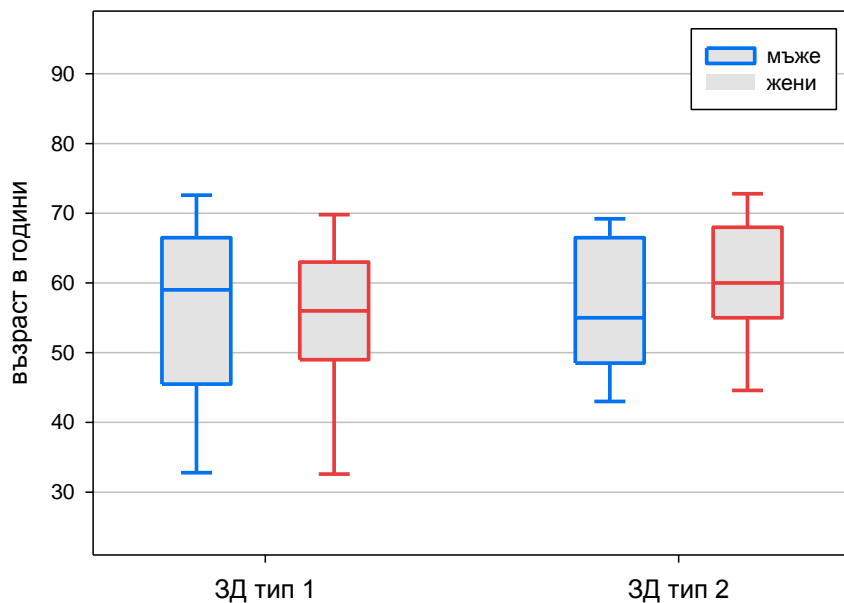
Не са установени достоверни различия по възраст между мъжете и жените в групата със захарен диабет тип 1 ($t = 0.53$; $P = 0.600$) и захарен диабет тип 2 ($t = 0.43$; $P = 0.667$)

Пациенти, лекувани с *pregabalin*

Възраст – мъже и жени

Таблица 6. Основни извадъчни показатели на възрастта в години на мъжете и жените със ЗД тип 1 и тип 2, лекувани с *pregabalin*

тип ЗД	пациенти	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
ЗД тип 1	мъже	17	28	75	55.8	3.3	13.6	59
	жени	15	29	74	54.6	3.2	12.3	56
	общо	32	28	75	55.3	2.3	12.8	57
ЗД тип 2	мъже	17	39	70	55.8	2.3	9.5	55
	жени	15	44	74	59.9	2.3	9.1	60
	общо	32	39	74	57.7	1.7	9.4	58



Фиг. 13. Възраст в години на мъжете и жените със ЗД тип 1 и тип 2, лекувани с *pregabalin*

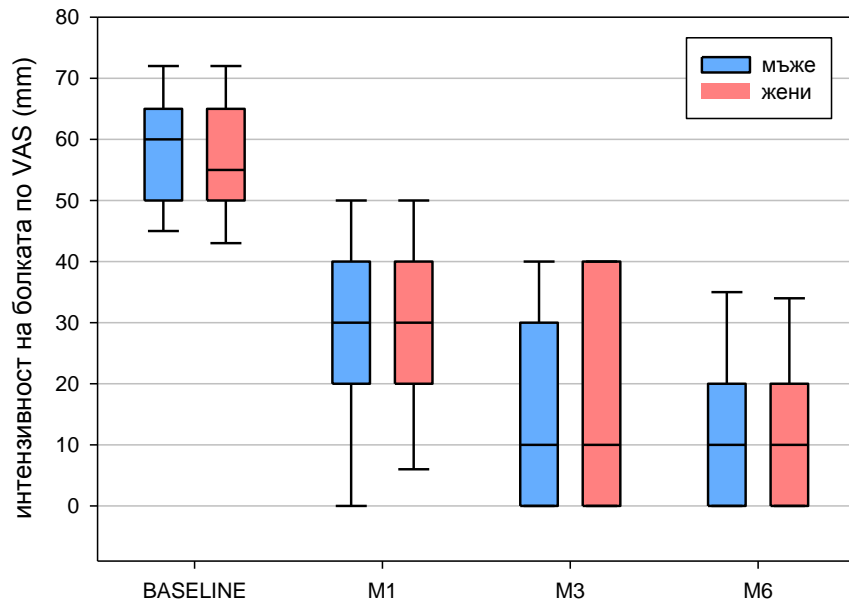
Не са установени достоверни различия по възраст между мъжете и жените в групата със ЗД тип 1 ($t = 0.27$; $P = 0.793$) и ЗД тип 2 ($t = 1.25$; $P = 0.222$)
 Допълнително беше направено стратифициране на групите по тип захарен диабет и интензивност на болката за групите пациенти на лечение с *gabapentin* и *pregabalin*

**Пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin*
 VAS (mm) – мъже и жени**

Таблица 7. Основни извадъчни показатели на интензивността на болката по VAS (mm) при мъжете и жените със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin*.

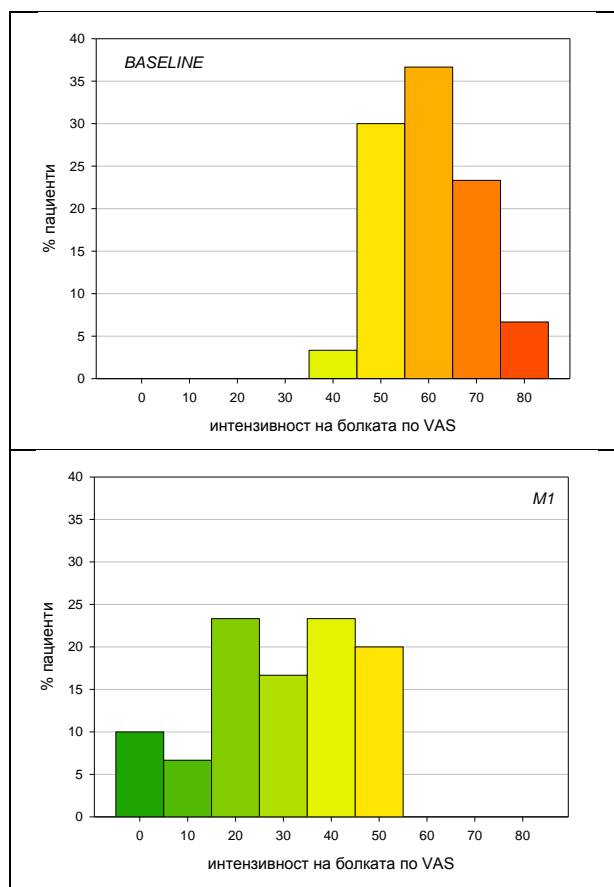
пациенти	време*	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
Мъже	baseline	15	45	75	58.0	2.3	8.8	60
	M1	15	0	50	29.3	4.4	17.1	30
	M3	15	0	40	16.0	4.1	15.9	10
	M6	14	0	40	11.4	3.3	12.3	10
Жени	baseline	15	40	75	57.3	2.7	10.3	55
	M1	15	0	50	30.0	3.9	15.1	30
	M3	15	0	40	17.3	4.1	15.8	10
	M6	15	0	40	12.7	3.0	11.6	10

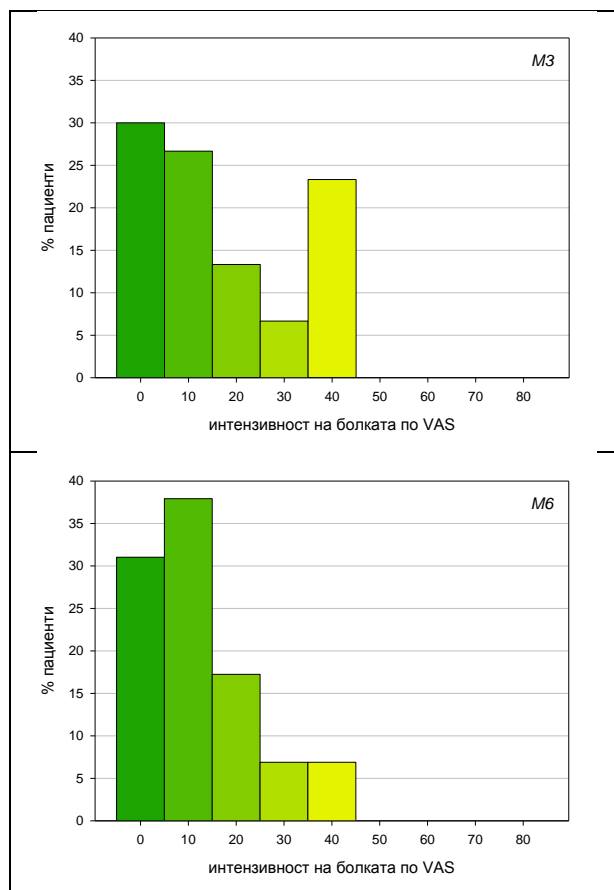
* baseline – в началото на проучването; M1 – след един месец; M3 – след три месеца; M6 – след шест месеца



Фиг. 14. Интензивност на болката по VAS (mm) при мъжете и жените от групата със захарен диабет тип 1, лекувани с *gabapentin* за периода на изследването

Не са установени достоверни различия между мъжете и жените по VAS (mm) за всички периоди на проучването.





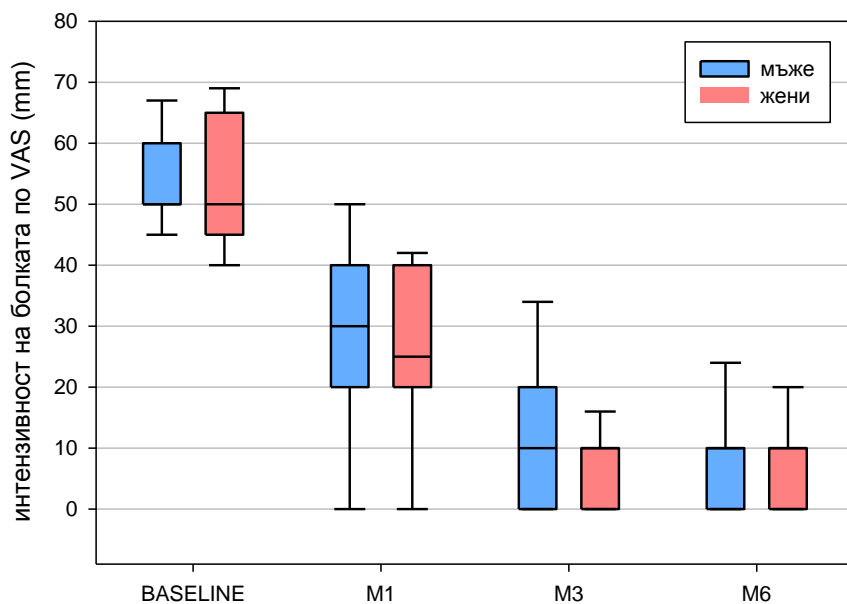
Фиг. 15. Хистограми на разпределение на честотите за стойностите на VAS (mm) в хода на проучването, при пациенти със ЗД тип1, лекувани с *gabapentin*

Пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin*

VAS (mm) – мъже и жени

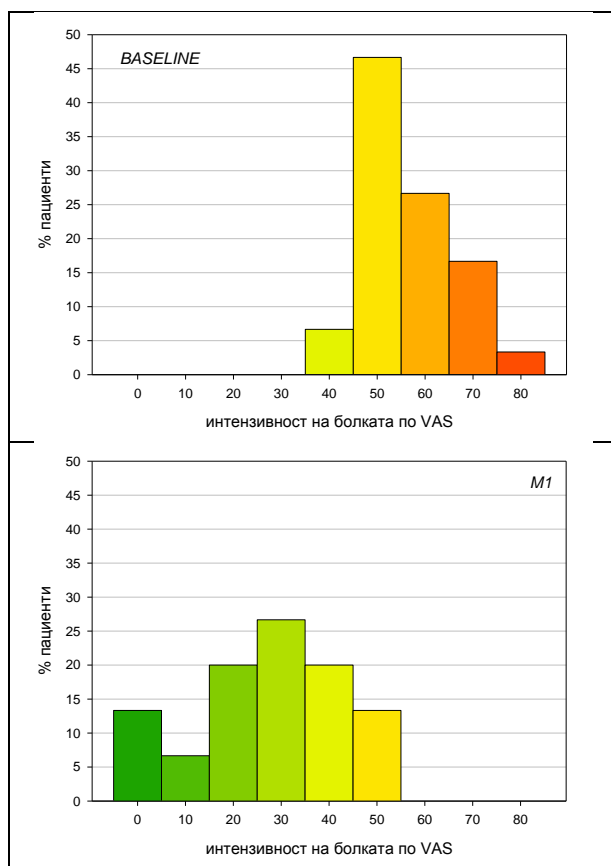
Таблица 8. Основни извадъчни показатели на интензивността на болката по VAS (mm) при мъжете и жените със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin*.

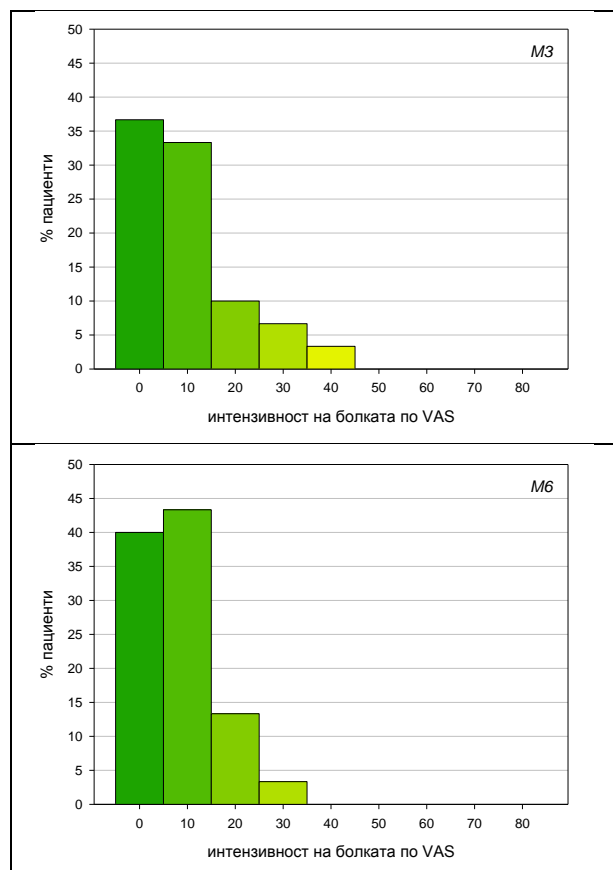
пациенти	време	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
мъже	baseline	15	45	70	54.3	2.0	7.8	50
	M1	15	0	50	28.7	4.3	16.8	30
	M3	15	0	40	10.7	3.3	12.8	10
	M6	15	0	30	8.0	2.4	9.4	10
жени	baseline	15	40	75	53.3	2.7	10.6	50
	M1	15	0	45	25.0	3.6	13.9	25
	M3	15	0	25	8.3	1.7	6.5	10
	M6	15	0	20	8.0	1.7	6.8	10



Фиг. 16. Интензивност на болката по VAS (mm) при мъжете и жените от групата със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin* за периода на изследването

Няма достоверни различия между мъжете и жените по VAS (mm) за всички периоди на проучването.





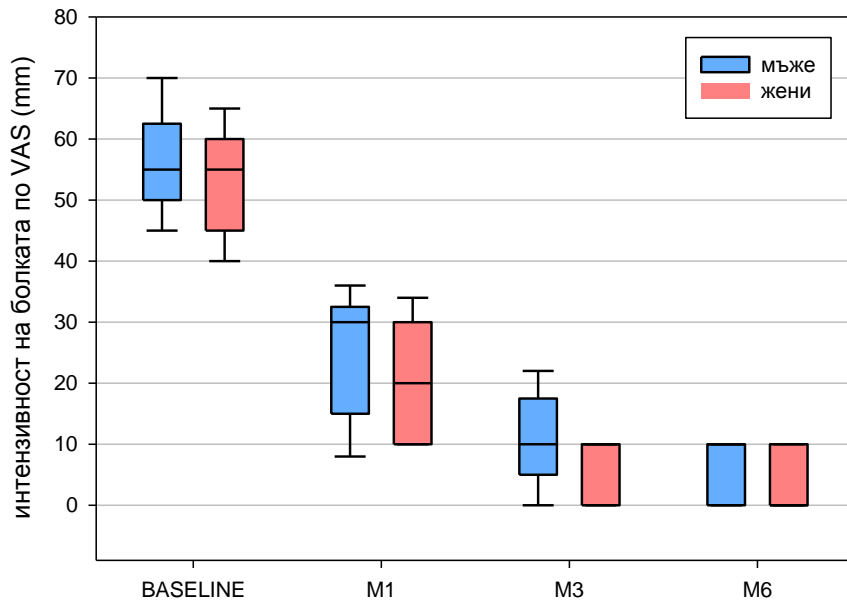
Фиг. 17 Хистограми на разпределение на честотите за стойностите на VAS (mm) в хода на проучването, при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin*

Пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *pregabalin*

VAS (mm) – мъже и жени

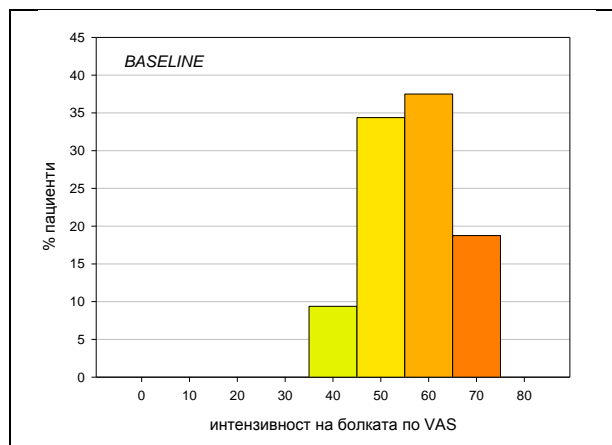
Таблица 9. Основни извадъчни показатели на интензивността на болката по VAS (mm) при мъжете и жените със ЗД тип 1, лекувани с *pregabalin*.

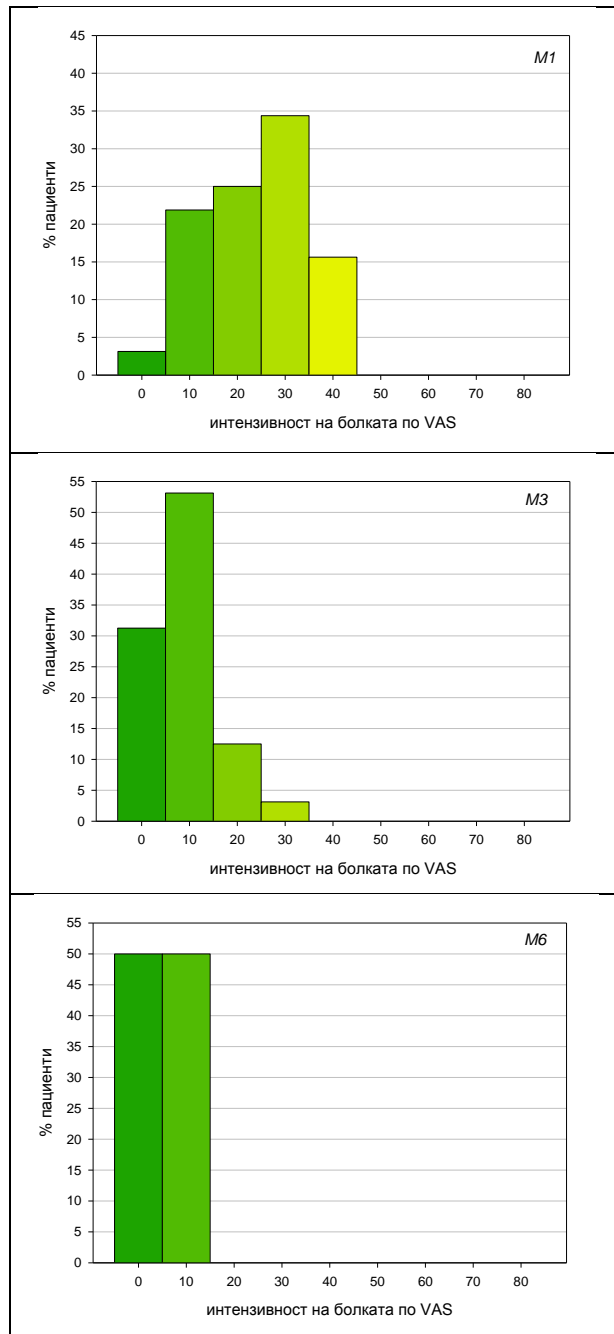
пациенти	време	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
мъже	baseline	17	45	70	55.9	2.0	8.3	55
	M1	17	0	40	24.1	2.7	11.2	30
	M3	17	0	30	10.9	2.0	8.3	10
	M6	17	0	10	6.5	1.2	4.9	10
жени	baseline	15	40	65	52.0	2.2	8.6	55
	M1	15	10	40	21.0	2.4	9.1	20
	M3	15	0	10	6.0	1.3	5.1	10
	M6	15	0	10	3.3	1.3	4.9	0



Фиг. 18. Интензивност на болката по VAS (mm) при мъжете и жените от групата със ЗД тип 1, лекувани с *pregabalin* за периода на изследването

Не се установиха различия между мъжете и жените при сравнение на средните стойности на VAS (mm) за всички периоди на проучването.





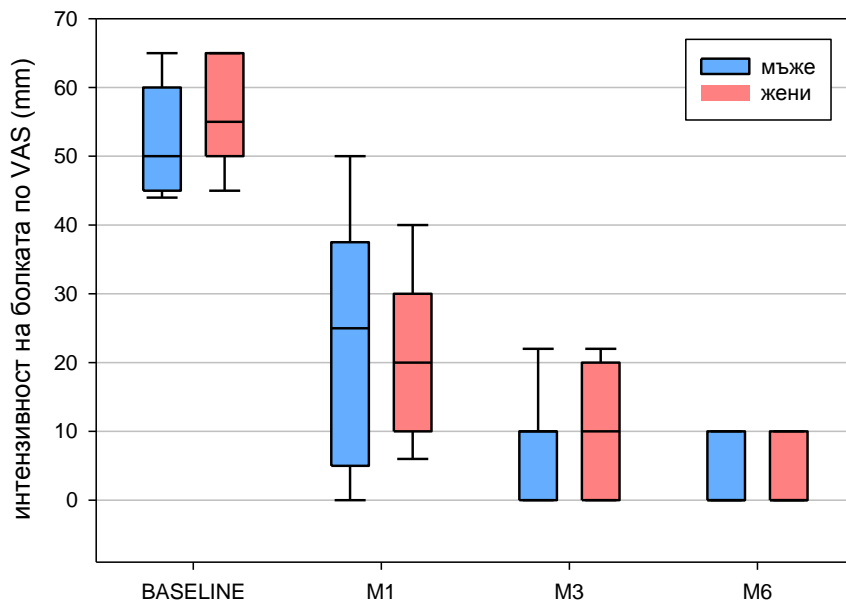
Фиг. 19. Хистограми на разпределение на честотите за стойностите на VAS (mm) в хода на проучването, при пациенти със ЗД тип1, лекувани с *pregabalin*

Пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin*

VAS (mm) – мъже и жени

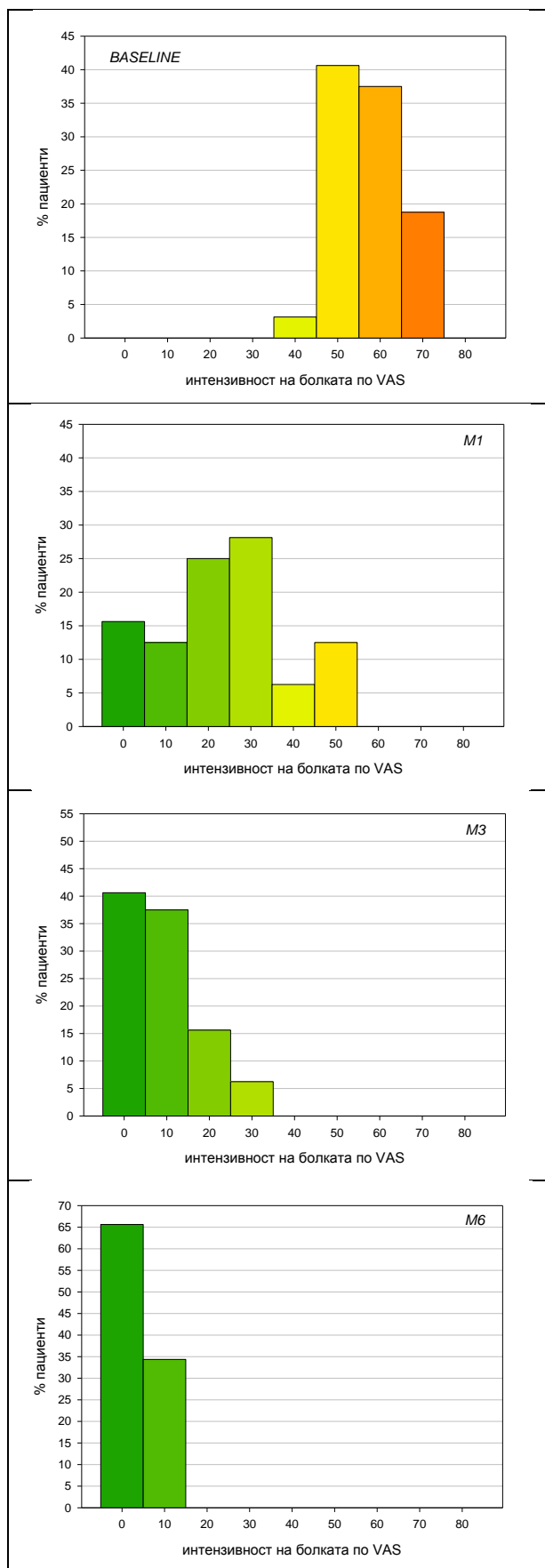
Таблица 10. Основни извадъчни показатели на интензивността на болката по VAS (mm) при мъжете и жените със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin*.

пациенти	време	n	min	max	mean	Std. err.	SD	Me
мъже	baseline	17	40	65	52.6	1.9	7.7	50
	M1	17	0	50	24.4	4.3	17.9	25
	M3	17	0	30	7.6	2.2	9.0	10
	M6	17	0	10	3.5	1.2	4.9	0
жени	baseline	15	45	65	56.3	1.8	7.0	55
	M1	15	0	40	21.0	2.9	11.1	20
	M3	15	0	25	9.7	2.2	8.5	10
	M6	15	0	10	3.3	1.3	4.9	0



Фиг. 20. Интензивност на болката по VAS (mm) при мъжете и жените от групата със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin* за периода на изследването

Не се доказаха различия между мъжете и жените при сравнение на средните стойности на VAS (mm) за всички периоди на проучването.



Фиг. 21. Хистограми на разпределение на честотите за стойностите на VAS (mm) в хода на проучването, при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin*

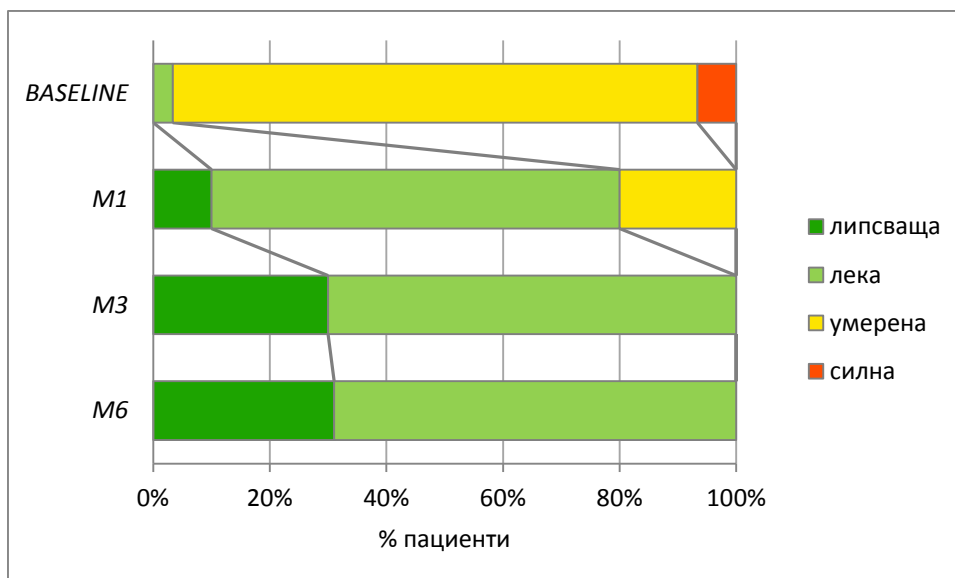
Статистическият анализ показва, че не се установяват различия между включените в проучването пациенти по изходните показатели на всички етапи, което позволява обединяване на извадката.

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 11. 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%

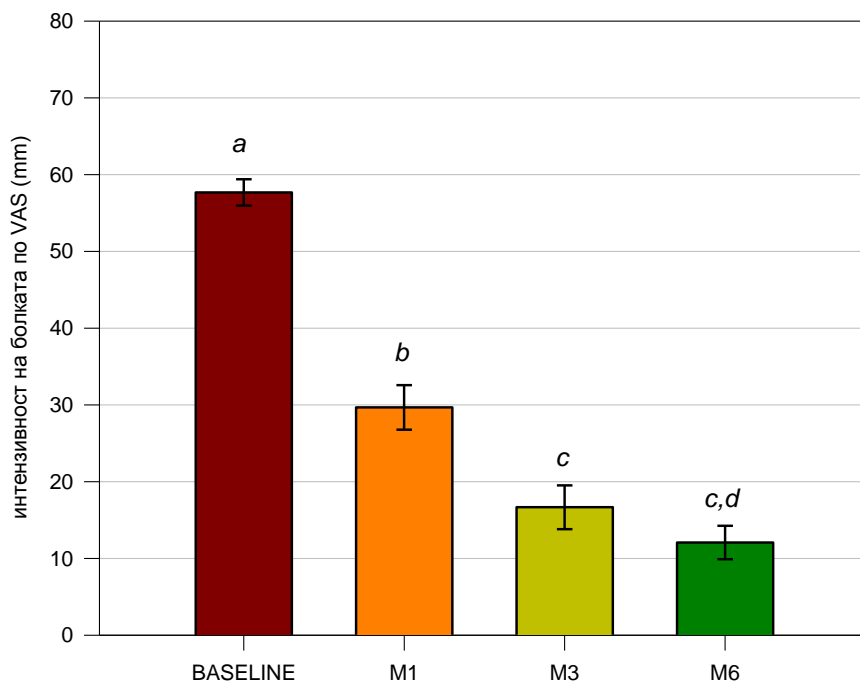


Фиг. 22 Разпределение на честотите на пациентите със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin* (в %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка в хода на изследването

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

Таблица 12 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

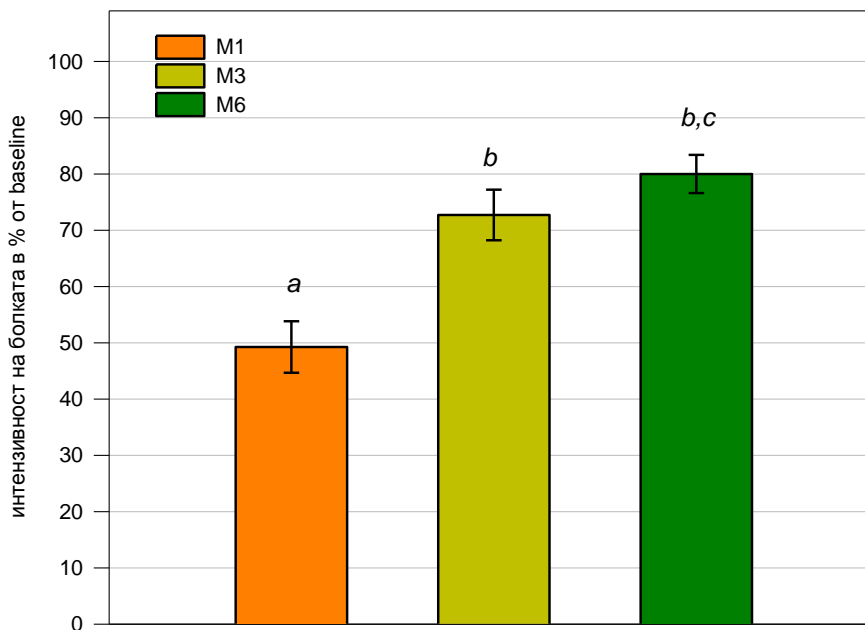


Фиг. 23 Намаляване на средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin* ($F = 173.2$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

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

Таблица 13 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



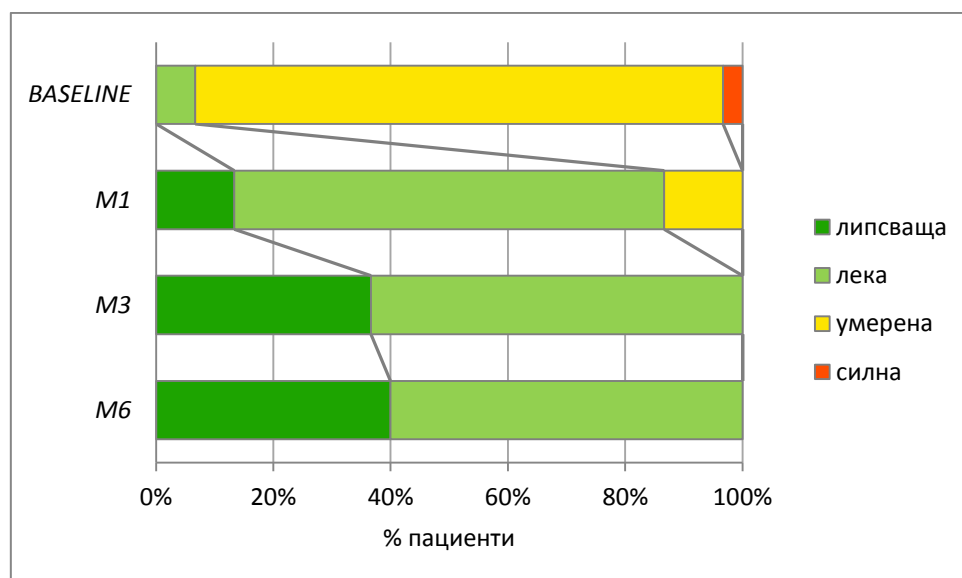
Фиг. 24 Сравнение на % намаляване на интензивността на болката спрямо baseline при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin*. ($F = 38.5$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

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 14 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%

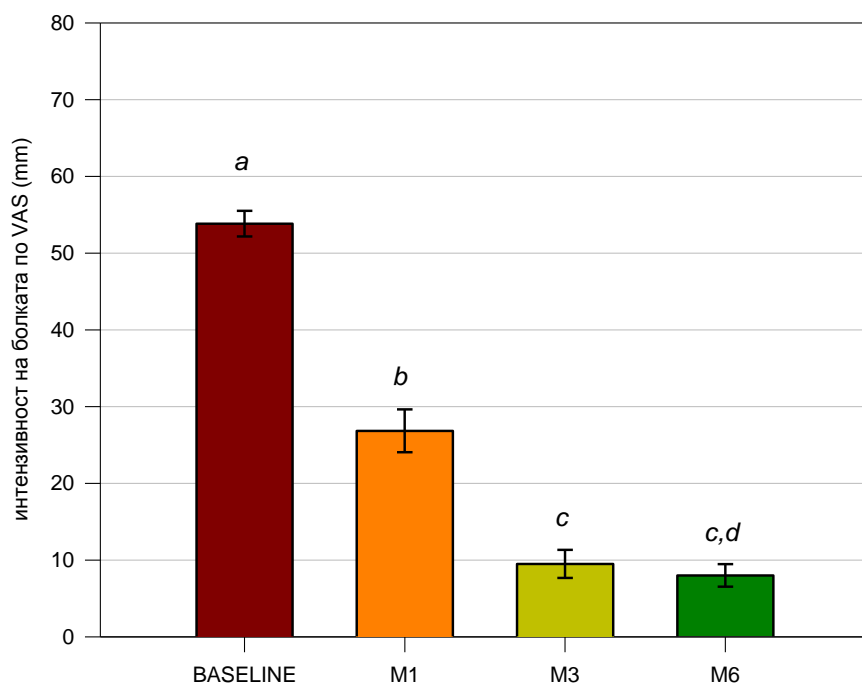


Фиг. 25 Разпределение на честотите на пациентите със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin* (в %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка в хода на изследването

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

Таблица 15 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

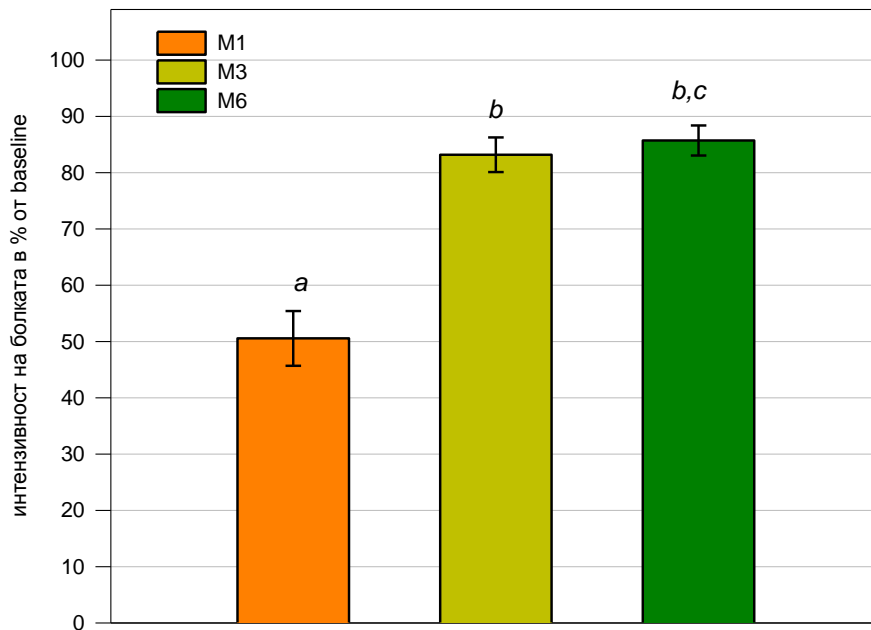


Фиг. 26 Намаляване на средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin* ($F = 80.7$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

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

Таблица 16 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



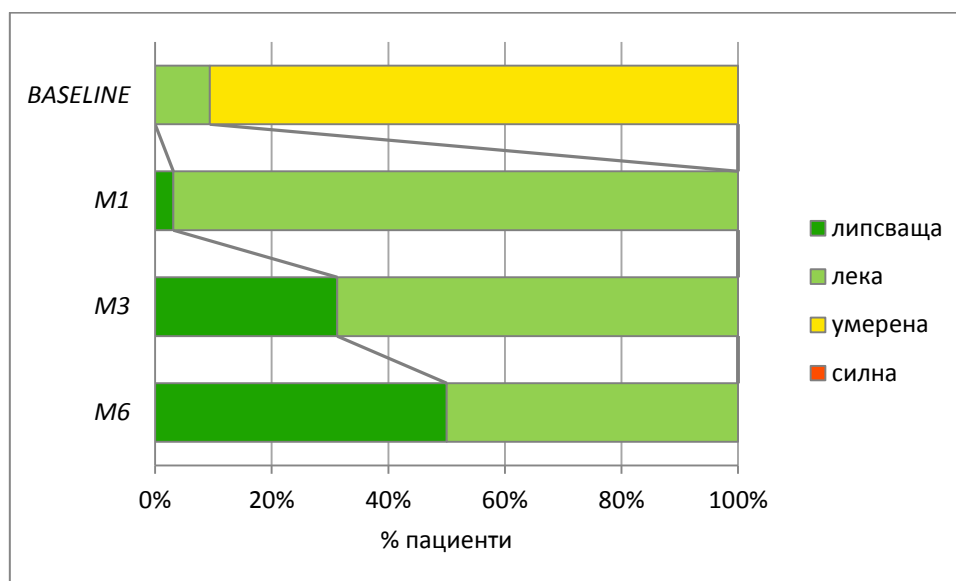
Фиг. 27 Сравнение на % намаляване на интензивността на болката спрямо baseline при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin*. ($F = 39.9$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

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 17 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%

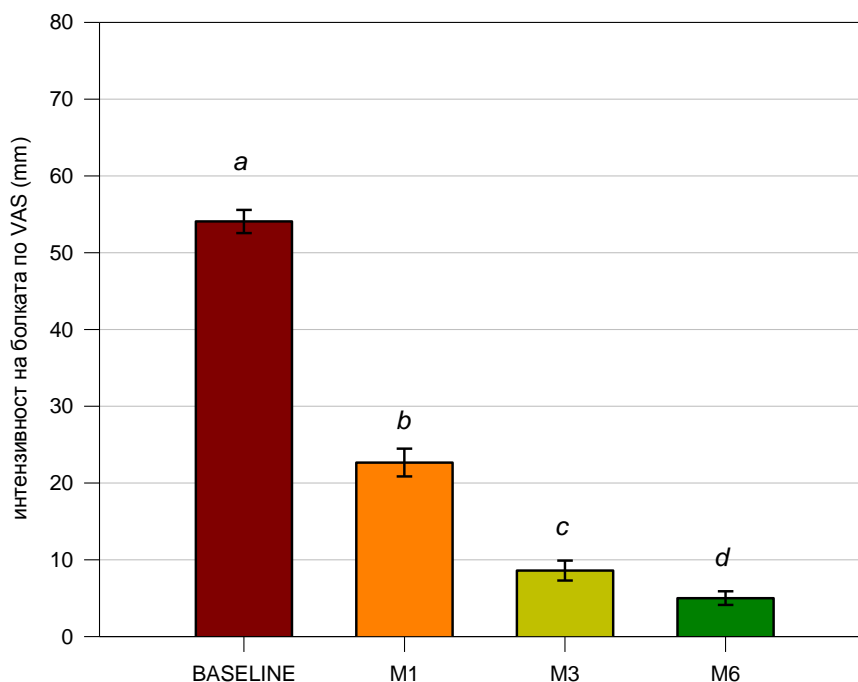


Фиг. 28 Разпределение на честотите на пациентите със ЗД тип1, лекувани с *pregabalin* (в %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка в хода на изследването

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

Таблица 18 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

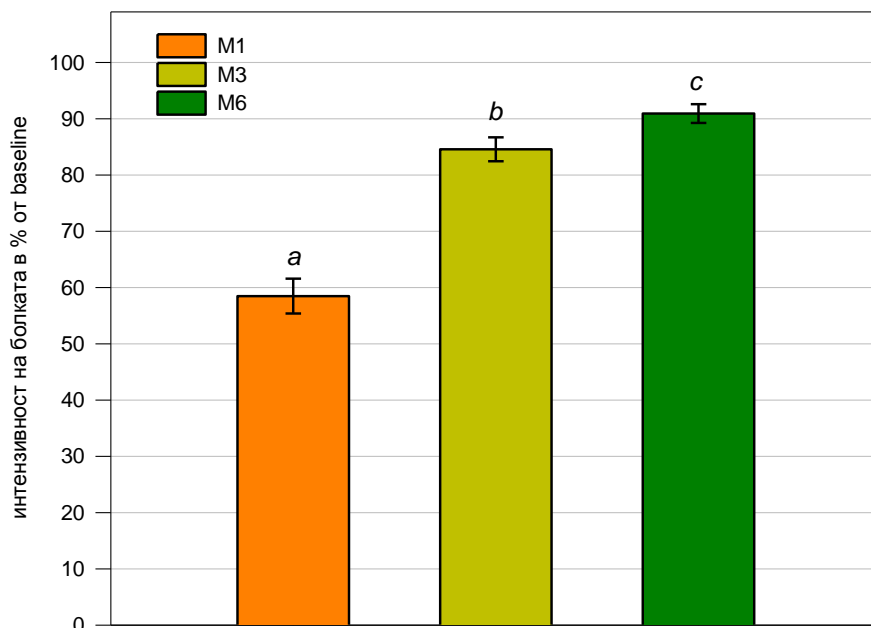


Фиг. 29 Намаляване на средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването при пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *pregabalin* ($F = 445.1$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез метода на Holm-Sidak са обозначени с различни букви.

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

Таблица 19 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. 30 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 20 Сравнение на пациентите с липсваща и лека болка след 6 месечно лечение с *pregabalin* по пол, възраст и baseline

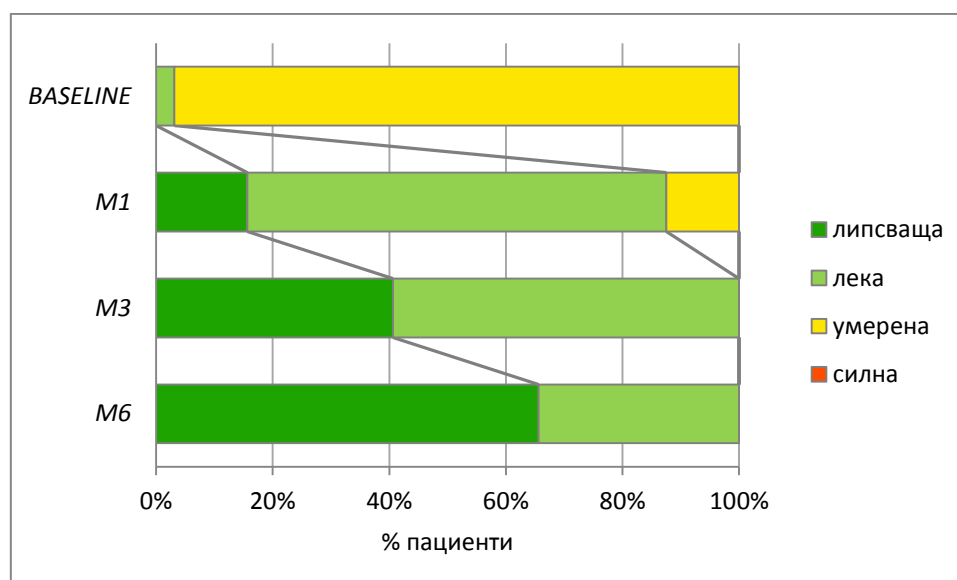
фактор		липсваща болка	лека болка	тест	<i>P</i>
ПОЛ	мъже бр.(%)	6 (37.5%)	11 (68.8%)	$\chi^2 = 2.01$	0.157
	жени бр.(%)	10 (62.5%)	5 (31.3%)		
възраст	mean±std.err.	54.9 ± 3.2	55.6 ± 3.3	$t = 0.16$	0.872
baseline	mean±std.err.	51.9 ± 2.1	56.3 ± 2.1	$t = 1.47$	0.151

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

Пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin*

Таблица 21 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%

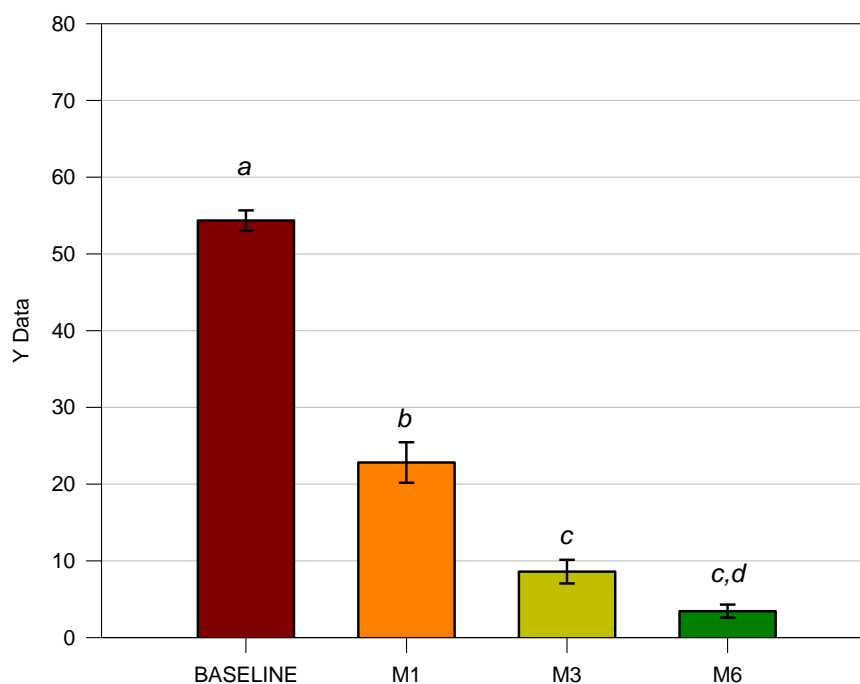


Фиг. 31 Разпределение на честотите на пациентите със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin* (в %) според интензивността на болката в групите с липсваща, лека, умерена и силна болка в хода на изследването

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

Таблица 22 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

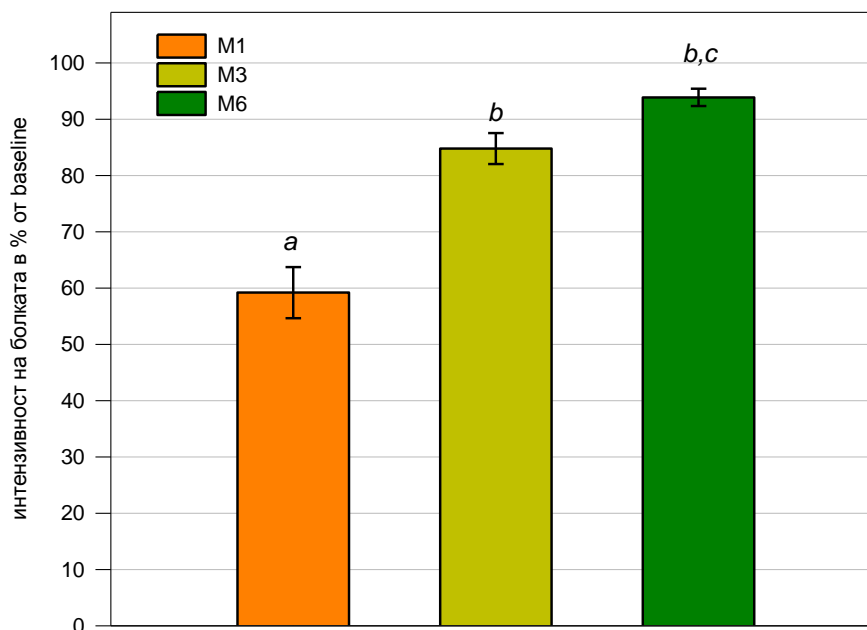


Фиг. 32 Намаляване на средните стойности на VAS (mm) за периода на изследването при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin* ($\chi^2 = 84.6$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез Tukey тест са обозначени с различни букви.

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

Таблица 23 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. 33 Сравнение на % намаляване на интензивността на болката спрямо baseline при пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *pregabalin*. ($\chi^2 = 39.9$; $P < 0.0001$). Групите с достоверни разлики при сравняването по двойки чрез Tukey тест са обозначени с различни букви.

Таблица 24 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

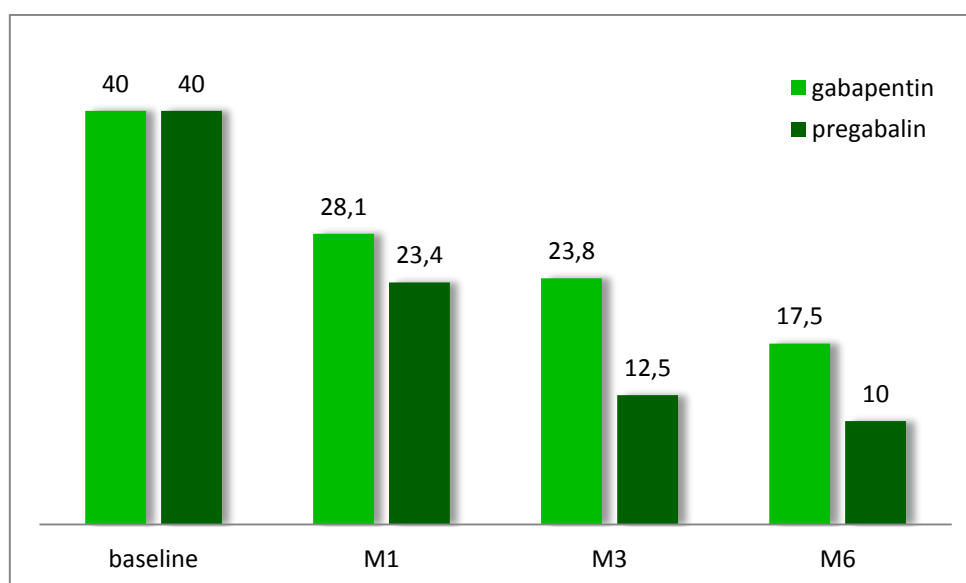
фактор		липсваща болка	лека болка	тест	<i>P</i>
пол	мъже бр.(%)	11 (52.4%)	6 (54.5%)	$\chi^2=0.07$	0.798
	жени бр.(%)	10 (47.6%)	5 (45.5%)		
възраст	mean±std.err.	66.9 ± 4.5	63.5 ± 3.7	$t = 1.39$	0.174
baseline	mean±std.err.	53.3 ± 3.1	59.5 ± 2.1	$t = 3.37$	0.181

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

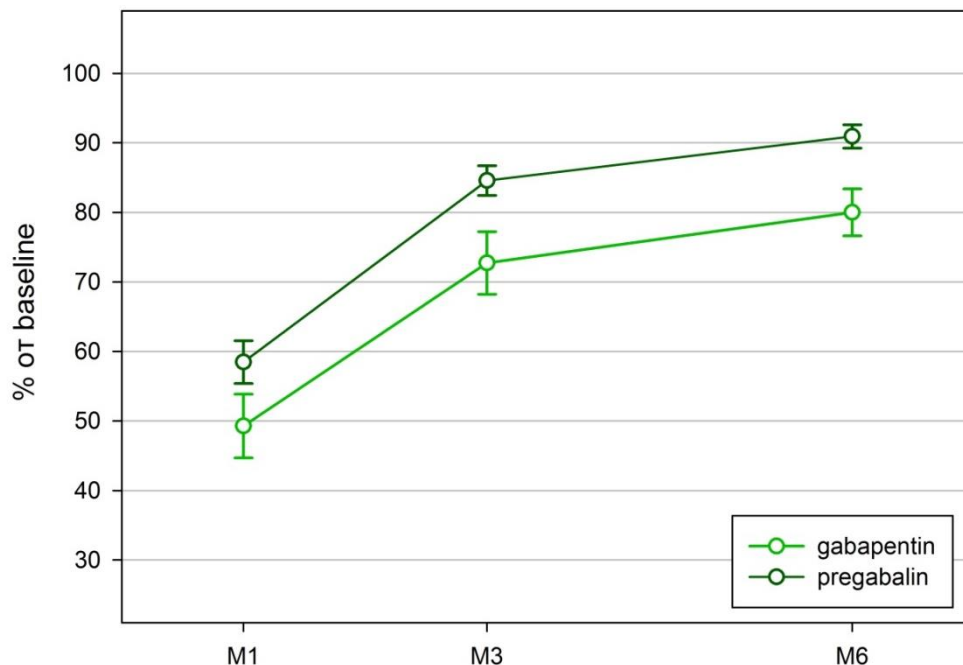
Групите пациенти със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* не се различават достоверно по средните стойности за сила на болката преди започване на лечението [baseline показател ($t = 1.58$; $P = 0.120$)]. Констатирани са различия във възрастта на включените в проучването пациенти, както следва: 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. 34 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:



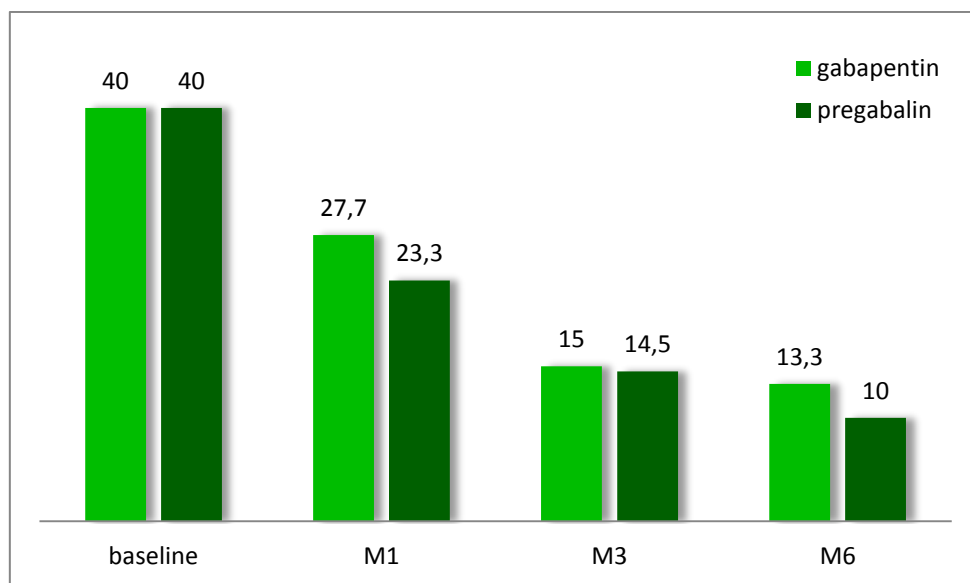
Фиг. 35. Сравнение между пациентите със ЗД тип 1, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* по % намаляване интензивността на болката спрямо baseline за периода на проучването

Тестът на Mann-Whitney показва 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

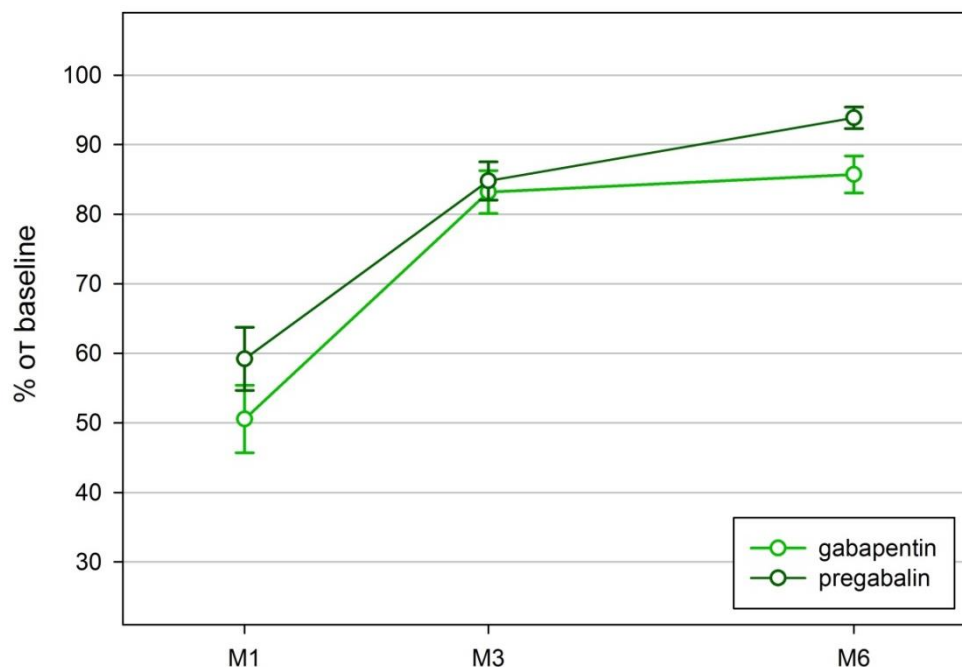
Групите пациенти със ЗД тип 2, лекувани с *gabapentin* и *pregabalin* не се различават по средните стойности за сила на болката преди започване на лечението ($U = 452$; $P = 0.694$). Установени са различия във възрастта на пациентите в двете групи, както следва: при пациентите със захарен диабет тип 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. 36 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. 37 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. Подобрието на показателите за болката бяха наблюдавани в края на първия месец и останаха такива през целия период на проучването ($P < 0.001$). Ефикасността 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

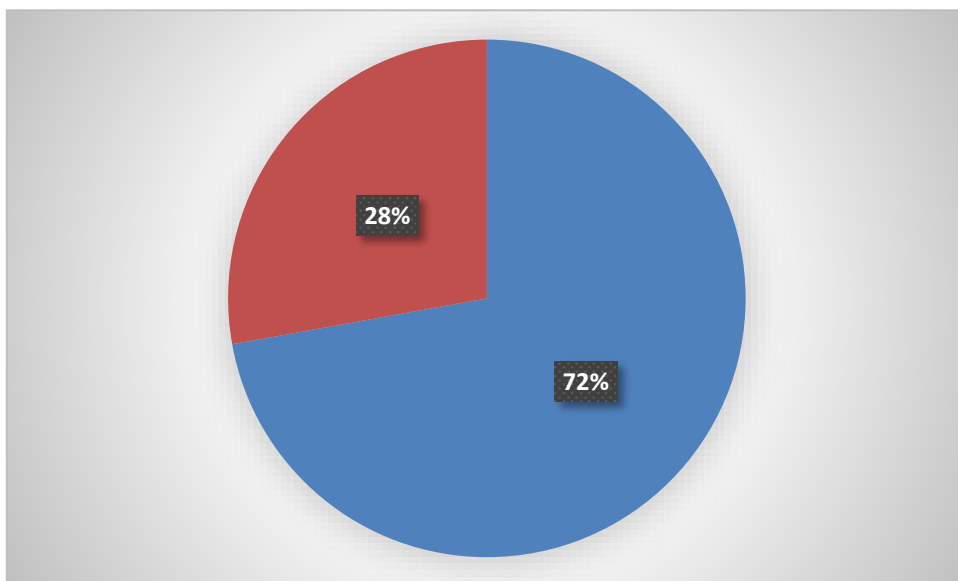
съществена разлика в ефектите на *pregabalin* и *gabapentin* ($P < 0.05$). Не се беше установена корелация между ефикасността на двете активни вещества по отношение намаляване силата на болката и възрастта на пациентите, както и по отношение на типовете захарен диабет.

Установено е, че габапентиноидите са с добра поносимост и не се наложи преустановяване на лечението поради неочаквани и/или сериозни НЛР.

3. Регулаторни проблеми при лекарствените продукти, използвани за лечение на невропатна болка

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 е приключила. 27 продукта са получили разрешение за употреба по национална процедура, и два продукта са разрешени за употреба по централизирана процедура (използвани като референтни продукти). (фиг. 38 Разпределение по процедури Community procedures and national procedure) и (Фиг. 39 Разпределение по активни вещества).

Получените резултати са групирани по активни вещества и фармакологичен клас (в две основни групи, както следва: такива с установено пълно съответствие и несъответстващи на съвременните изисквания).



Фиг. 38 Разпределение по видове процедури: 28% по национална процедура; 72% DCP/MRPs



Фиг. 39 Разпределение по активни вещества/брой ЛП

Антидепресанти:

Антидепресантите са препоръчани като първа линия за лечение на различни прояви на невропатната болка. В терапевтичните консенсуси и ръководства се дава приоритет на трицикличните антидепресанти (ТСА) и SNRI *venlafaxine* и *duloxetine*.

В Република България, при справка с регистъра на издадените разрешения за употреба на ИАЛ (ДРУЛП 2016) са разрешени за употреба както следва:

Трициклични антидепресанти (ТСА):

Amitriptyline:

Единственият лекарствен продукт, разрешен за употреба в България в периода на провеждане на проучването беше Amitriptyline Meda 10 mg обвити таблетки. В България е одобрено показание „Лечение симптомите на депресия, особено състояния, при които е необходим седативен ефект.“ За разлика, във Великобритания ЛП съдържащи амитриптилин (4 търговски имена с различни лекарствени форми и количества на активното вещество) са с две одобрени терапевтични показания (ИАЛ н.д.): депресивни състояния и *enuresis nocturna* при деца над 6 годишна възраст и възрастни, която не се дължи на органично увреждане. Терапевтичните показания варират в значителна степен между различните продукти, одобрени национално в различните държави от ЕС, като са включени биполарно разстройство, безсъние и лечение на хронична болка (мигрена, невропатна болка с централен или периферен произход, фибромиалгия).

Идентифицираните различията в КХП за амитриптилин съдържащи ЛП включват също дозировка и начин на приложение, противопоказания, нежелани лекарствени реакции и предупреждения и предпазни мерки както за общата популация, така и за групата пациенти в старческа възраст. В информацията за продукта в България не се коментират следното: ***пациентите над 65 годишна възраст се нуждаят от значително по-ниски дози и често при дневна доза равна на 50% от обичайната показват съществен ефект от лечението. Дози над 100 mg трябва да се предписват с известна предпазливост.*** предразположението на хората от тази възрастова популация към НЛР, по-специално възбуда, състояния на объркване и ортостатична хипотония, синдром на неадекватна секреция на

антидиуретичния хормон и свързаната с него хипонатриемия, взаимодействие с антихолинергици, които могат да доведат до парализиращ илеус, ретенция на урина или остра глаукома. План за управление на риска не е представен. КХП не съдържа релевантна информация по отношение на пациентите в старческа възраст.

Clomipramine

Anafranil 10 mg обвити таблетки (референтен продукт). Одобрено терапевтично показание в България е: Лечение на депресивни състояния с разнообразна етиология и симптоматика (ИАЛ н.д.); За разлика, Във Франция Анафранил е одобрен за лечение на болезнена диабетна невропатия при възрастни. В доклад от 2013 г. Комисия по прозрачност счита че кломипрамин е от значение за лечението на това състояние. (COMMISSION DE LA TRANSPARENCE 2013). Показанието е одобрено и за генеричните на Анафранил продукти. В т.4.4 е указано, че продуктите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти над 65 годишна възраст, поради риск от ортостатична хипотония, седативни ефекти, констипация и простатна хипертрофия (Vidal 2016). Тези предупреждения **не са включени в КХП на Анафранил в България**. Същевременно в информацията за продукта на български език е указано титриране на дозата при пациентите в старческа възраст. Тъй като продуктите са повече от 17 години на българския пазар (разрешението за употреба е издадено по реда на ЗЛАХМ от 1995 г.), документацията подкрепяща разрешението за употреба не се съхранява и не може да бъде направена оценка до каква степен информацията в КХП е в съответствие с подкрепящите РУ данни. За Белгия информацията за продукта е идентична с тази в България (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite s.p.a. 2015).

Идентифицираните различията в КХП на съдържащите кломипрамин ЛП се отнасят преди всичко до предупреждения и предпазни мерки

предимно за групата пациенти в старческа възраст. В информацията за продукта за България липсва каквато и да е информация.

Maprotiline. *Ludiomil 10 mg и Ludiomil 25 mg таблетки* Лекарствени продукти съдържащи това активно вещество са разрешени национално в няколко държави в ЕС, като бяха прегледани КХП на продуктите във Франция и България. Не са открити генерици. *Ludiomil 10 mg и Ludiomil 25 mg таблетки* са одобрени за приложение при различни депресивни състояния и не бяха обект на проучването.

Останалите представители на групата ТСА, *imipramine, nortriptyline* и *desipramine*, въпреки че се препоръчват като първа линия лечение на различни състояния протичащи с невропатна болка, не са разрешени за употреба в страната.

SNRIs: (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*)

Duloxetine (Cymbalta - оригинален продукт и 10 генерични по децентрализирана процедура и едно разрешение за употреба по национална процедура). Одобрени терапевтични показания при всички лекарствени продукти, съдържащи това активно вещество са: лечение на големи депресивни епизоди; лечение на периферна диабетна невропатна болка и лечение на генерализирано тревожно разстройство (ЕМА 2009), като са напълно хармонизирани с тези на референтния продукт. Препоръките за дозиране са идентични за всички продукти, съдържащи дулоксетин в доза 30 mg или 60 mg. Информацията включена в кратката характеристика на продукта и плановете за управление на риска е изцяло хармонизирана с референтния продукт.

Venlafaxine:

До настоящия момент, по децентрализирана/национална процедура са издадени 8 глобални (в едно глобално разрешение за употреба се включват всички количества на активното вещество/дозови форми с едно търговско име и ПРУ) разрешения за употреба. Като референтен продукт е посочен

Efectin ER, с ПРУ Pfizer Europe MA EEIG, UK. Всички останали са с правно основание: генеричен продукт. За всички продукти са одобрени еднакви терапевтични показания: Лечение на големи депресивни епизоди, За превенция на рецидив на големи депресивни епизоди, лечение на генерализирано тревожно разстройство, лечение на социално тревожно разстройство, Лечение на паническо разстройство с или без агорафобия.

Информацията за приложение на продуктите при пациенти в старческа възраст е включена в съответния раздел и е идентична за всички генерични продукти и е изцяло хармонизирана с референтния продукт.

Антиконвулсанти

Carbamazepine

В България са издадени разрешения за употреба на 5 лекарствени продукта с това активно вещество, референтен продукт е Tegretol 200 mg tablets, ПРУ Novartis Pharma GmbH, Германия. Останалите са разрешени за употреба като генерични продукти.

Одобрените в България показания са: идиопатична тригеминална невралгия и тригеминална невралгия, дължаща се на множествена склероза. Идиопатична глософарингеална невралгия. Болезнена диабетна полиневропатия. Информацията за продукта не е актуализирана от 2013 година.

Одобрени терапевтични показания за референтния продукт в Обединено кралство са (Electronic medicines compendium 2016):

Генерализирани тонично-клонични и парциални пристъпи при епилепсия. Пароксизмална болка при тригеминална невралгия. Профилактика на манийно-депресивни психози при пациенти, които не отговарят на терапия с литий.

Одобрени терапевтични показания за референтния продукт във Франция (Vidal 2016):

Лечение на тригеминална и глософарингеална невралгия и Лечение на болезнена невропатия при възрастни.

Констатираните несъответствия не засягат само терапевтичните индикации, но също и информацията относно дозировката при пациенти над 65 годишна възраст, предупрежденията не са диференцирани; в досието на продукта за България липсва информация относно проучванията провеждани при пациенти в старческа възраст. Притежателят на разрешението за употреба не е предприемал необходимите регулаторни действия за актуализиране на информацията за продукта.

Информацията включена в кратката характеристика на продукта и плановете за управление на риска не са хармонизирани на територията на целия ЕС. За генеричните продукти у нас Неуротоп, Финлепсин и Карбамазепин Актавис са установени разлики спрямо оригиналния продукт в терапевтичните показания. Профилът на безопасност на продуктите е унифициран с референтния продукт.

Oxcarbazepine

Разрешени за употреба са три лекарствени продукта, от които Trileptal е референтен, а другите са генерични продукти.

Одобрени терапевтични показания: за лечение на парциални пристъпи със или без вторична генерализация; като монотерапия или като допълваща терапия при възрастни и деца над 6 годишна възраст. (ИАЛ н.д.) Информацията е идентична в страните членки на ЕС. Одобрените показания са идентични в страните членки на ЕС. Информацията включена в кратката характеристика на продукта и плановете за управление на риска е изцяло хармонизирана с референтния продукт. Включени са необходимите предупреждения и указания за употребата им при пациенти в старческа възраст.

Levetiracetam

По данни от регистъра на разрешените за употреба лекарствени продукти на ИАЛ, по време на проучването в страната има валидни 7 глобални разрешения за употреба на лекарствени продукти, съдържащи това активно вещество (ДРУЛП 2016). От тях 1 DCP, 3 MRP и 3 чисто национални РУ.

Одобрени терапевтични показания: за монотерапия при лечение на парциални пристъпи с или без вторична генерализация, при пациенти над 16 годишна възраст с ново-диагностицирана епилепсия (ИАЛ н.д.).

Информацията включена в кратката характеристика на продукта и плановете за управление на риска е изцяло хармонизирана с референтния продукт. Включени са необходимите предупреждения и указания за употребата им при пациенти в старческа възраст.

Lamotrigine

Прегледана е документацията за разрешаване за употреба и кратката характеристика на осем лекарствени продукта, от които по време на проучването с валидно разрешение за употреба в България са три продукта.

Одобрени терапевтични показания: различни форми на епилепсия и биполярно разстройство.

Въпреки че всички разрешени за употреба в България ЛП са генерици и са разрешени по реда на ЗЛАХМ (в периода 2005 - 2007), по национална процедура, информацията включена в кратките характеристики на продуктите е изцяло хармонизирана с референтния продукт. Включени са необходимите предупреждения и указания за употребата им при пациенти в старческа възраст. Референтният продукт няма План за управление на риска, респ. не се изискват такива и за генериците.

Gabapentine

В България (към датата на проучването) са издадени разрешения за употреба на 8 лекарствени продукта с това активно вещество. Референтният продукт Neurontin е разрешен за употреба по национална процедура. Всички

генерични лекарствени продукти с изключение на 1 са получили разрешение за употреба по децентрализирана процедура. Одобрени терапевтични показания: за лечение на епилепсия и периферна невропатна болка.

Референтният продукт е Neurontin, разрешен за употреба по национална процедура, е одобрен за лечение на невропатна болка при възрастни над 18 годишна възраст. Сравняването обаче с показанията одобрени в другите държави от ЕС установи значително разширение на индикациите. В УК, Франция и Белгия показанията на Neurontin са за болезнена диабетна невропатия и пост-херпетична невралгия. Показанията на генеричните продукти, регистрирани в тези страни са идентични.

Освен това беше установено, че с изключение на България в информацията за всички продукти в ЕС са включени предупреждения относно необходимостта от адаптиране на дозировката при пациенти над 65 годишна възраст, както и потенциалните рискове относно приложението на габапентин при хора от тази възрастова група-

КХП на генериците са хармонизирани на територията на целия европейски съюз, с изключение на България.

Pregabalin

Референтният продукт Lyrica е разрешен за употреба по централизирана процедура. По време на проучването в България има издадени разрешения за употреба на 12 генерични на Lyrica лекарствени продукта, като само един от тях е разрешен за употреба по национална процедура. Одобрени терапевтични показания: невропатна болка: за лечение на периферна и централна невропатна болка при възрастни.

Информацията включена в кратката характеристика на продукта (индикации, дозировка, предупреждения и предпазни мерки нежелани лекарствени реакции), както и плановете за управление на риска е изцяло хармонизирана с референтния продукт.

Централно действащ опиоиден аналгетик - Tramadol

В България има издадени 4 глобални разрешения за употреба, от които 3 чисто национални и 1 след децентрализирана процедура. Одобрените показания са за лечение на умерени до средно силни болки. КХП са адаптирани към референтния продукт Трамал и е включена адекватна информация относно дозировката в старческа възраст.

Нежелани лекарствени реакции/профил на безопасност

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 системно-органични класове и честота и са в съответствие с представената подкрепяща документация в Модули 2.5, респ. модул 5 от досието на лекарствените продукти.

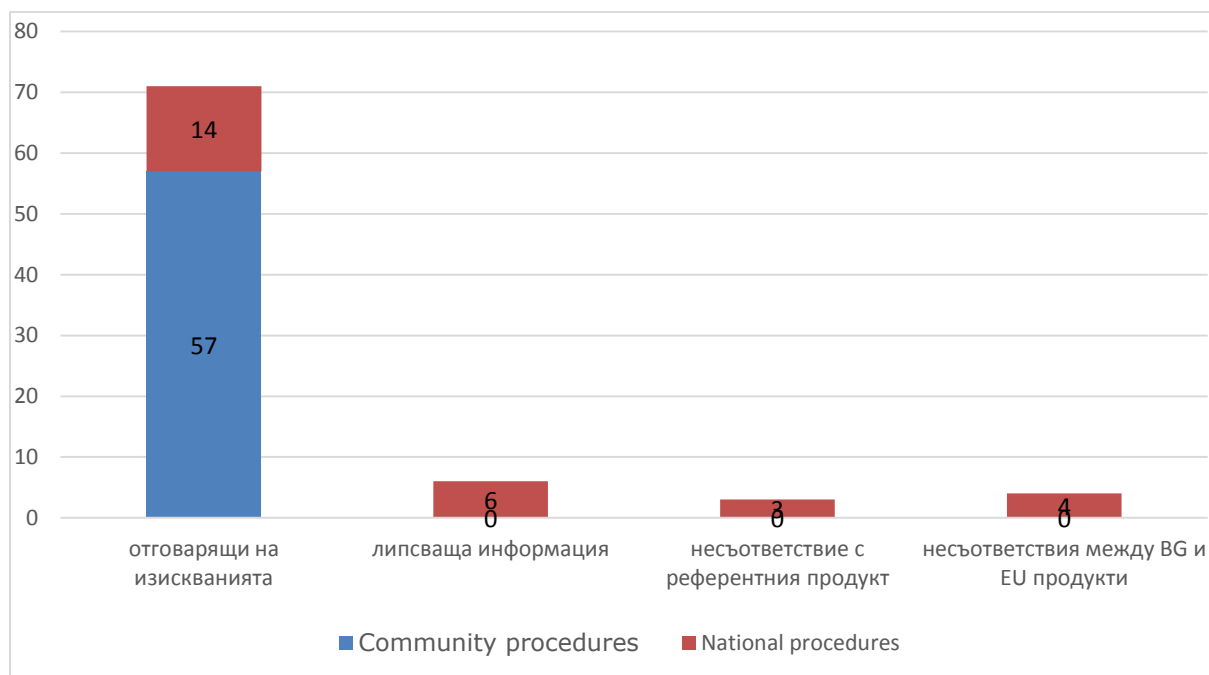
При лекарствените продукти разрешени за употреба преди влизане в сила на ЗЛПХМ на 13.04.2007 година се установиха известни различия в информацията, както между референтен и генерични продукти, така и между отделните разрешения за употреба на един и същ лекарствен продукт в различни държави членки на ЕС. Налице е непълно представяне на НЛР в информацията за продуктите за България или неправилното им разпределяне в отделните системно-органични 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 clobipramine-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: „Когато заявителят е в състояние да докаже, че продуктът е генеричен (съществено подобен) на референтен лекарствен продукт, който е разрешен или е бил разрешен за употреба в държава членка, преди не по-малко от 8 години, не се изисква представянето на резултати от собствени предклинични и клинични изпитвания“ (Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина 2007). Те се реферират към информацията за референтния продукт, като доказват единствено фармацевтична и биоеквивалентност.

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.

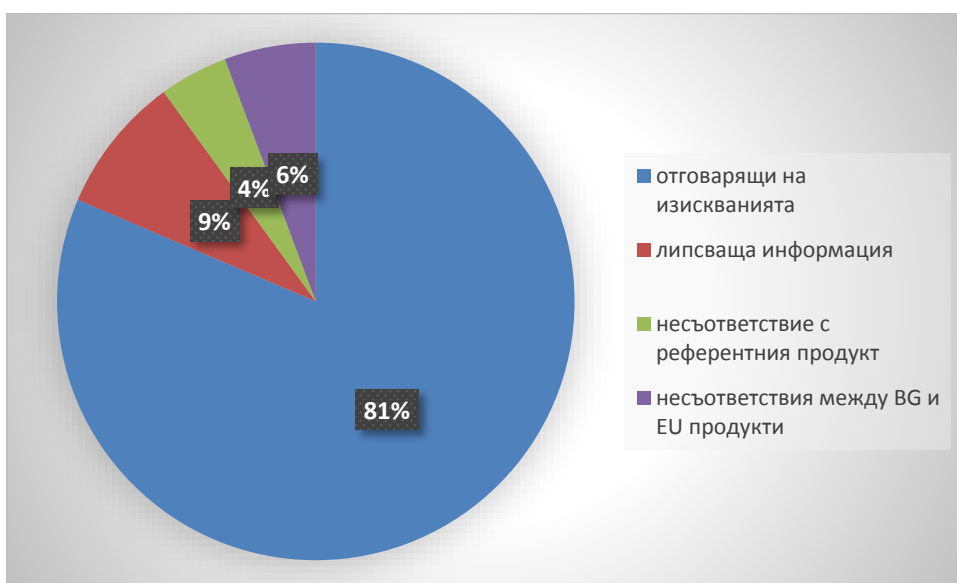
При систематичния преглед на кратките характеристики на лекарствените продукти и подкрепящата разрешенията за употреба документация бяха идентифицирани две големи групи лекарствени продукти, както следва: продуктите получили разрешение за употреба след 2007 г, при внимание към съвременните стандарти в регулацията и особено тези, разрешени за употреба по DCP/MRP отговарят изцяло на стандартите и на референтния за даденото активно вещество продукт. (фиг. 40)



Фиг. 40 Несъответствия в информацията за продуктите по видове процедури/дата на издаване на РУ



Фиг. 41 Несъответствия и липсваща информация в КХП и ЛП за пациентите над 65 години при РУ, по национална процедура



Фиг. 42 Несъответствия и липсваща информация за пациентите над 65 години за всички прегледани ЛП

За лекарствените продукти разрешени преди десетилетия, по национална процедура бяха установени съществени несъответствия, дължащи се предимно (но не единствено) на липсващи или несъответстващи на изискванията клинични данни в Модул 5 от досието на лекарствените продукти.

VI. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Pregabalin и *gabapentin* се препоръчват за начално лечение на невропатна болка в ръководството на NICE (NICE November 2013, last review December 2014). Подобриеното в жизнената активност на пациентите и тяхното качество на живот, в отговор на лечение с *pregabalin* корелира 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 симптоматика, въпреки че шест-месечната терапия с *pregabalin* беше убедително по-ефективна и по-добре понесена от пациентите.

Най-честият страничен ефект и при двата медикамента е появата на световъртеж и заматане в началото на лечението, което налагаше по-бавно покачване на дозата или връщане на по-ниско ниво до преодоляване на оплакванията.

Терапевтичният ефект на габапентиноидите при невропатната болка се медира посредством захващане на $\alpha 2\delta 1$ субединицата на волтаж-зависимите калциеви канали. *Pregabalin* има по-висок афинитет за α -2- δ протеина и има съобщения че притежава по-мощно аналгетично действие при невропатна болка, при сравнение с *gabapentin* (Fudin n.d.) (Bockbrader HN 2010;49(10)).

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*). При проведен систематичен преглед на наличните в PubMed базата-данни публикации е установено 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 α_2 - 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. Най-привлекателните характеристики на тези две активни вещества включват добрата поносимост от страна на пациентите, ниска токсичност и липсата на тежки нежелани лекарствени реакции, което е обща характеристика на *gabapentin* и *pregabalin* в публикуваните проучвания за ефикасността им при невропатна болка с различна етиология. 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. 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 неodobreno 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 последици 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.

Съотношението полза риск за амитриптилин, по отношение показанието „за лечение на хронична болка“ трябва да бъде подкрепено от актуален преглед на всички налични клинични доказателства. Амитриптилин е средството на първи избор за лечение на невропатната болка, посочено в няколко международни и национални ръководства (Attal, Сгисси, и др. 2010). Същевременно единствените значителни или сериозни сърдечно-съдови нежелани ефекти, наблюдавани при пациенти без анамнеза за сърдечно-съдови заболявания при определените терапевтични дози трициклични антидепресанти, са ортостатична хипотония и тахикардия. Тези ефекти обаче могат да бъдат особено обезпокоителни при пациентите над 65 годишна възраст. 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. Лекарите са уязвими при подобно решение, дори и при благоприятен краен резултат от лечението.

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. При проведения систематичен литературен преглед бяха установени следните проблеми:

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. Лекарствените продукти, при които са установени цитираните несъответствия включват следните активни вещества: *amitriptyline*, *clomipramine*, *carbamazepine* и *gabapentine*, включително референтния продукт Neurontin, за който ПРУ не е предприемал каквато и да е регулаторна дейност през последните три години.

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 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 националният 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 се 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, типа (типовете) на лекарствената форма, честота на дозиране, система за затваряне на контейнера, инструкции за потребителя в КХП, ЛП и / или върху опаковката). Ето защо препоръчвам да се насърчава ориентираният към пациента подход при цялостното разработване на документацията за всеки един лекарствен продукт.

VII. ОБОБЩЕНИЕ

Изследванията в обхвата на предложения дисертационен труд са планирани в три аспекта. В теоретичен аспект са проведени изследвания, проведени на интегративно (*in vivo*) равнище на аналгетичното действие на габапентиноидите. Получените данни показват, че тези активни вещества играят основна роля в облекчаването на термалната хипералгезия при валидни модели на невропатна болка и диабетна невропатия при плъхове. Прилагането на което и да е от двете активни вещества води 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.

В практичен аспект бяха проучени ефектите на *gabapentin* и *pregabalin* при пациенти с диабетна невропатия, с диабет тип 1 и диабет тип 2 и различни демографски характеристики. Това се наложи поради липсата на категорични научни данни от преки сравнителни проучвания на двете активни вещества, независимо от множеството препоръки и ръководства за включването им като първа линия терапия. Резултатите от проучването показват предимства на *pregabalin* в дългосрочен аспект за овладяване на болезнената диабетна полиневропатия, като не е установена статистически значима разлика ефикасността по отношение на възраст, пол и тип диабет.

От регулаторна гледна точка, беше установено, че всички лекарствени продукти, препоръчвани за лечение на невропатна болка с различна етиология, които са разрешени за употреба преди 2007 година са със съществени дефицити в документацията и респ. препоръките за дозиране, противопоказания, предупреждения и предпазни мерки за пациентите над

65 годишна възраст. Констатирано е, че генеричните продукти не са хармонизирали документацията си с тази на референтния продукт.

За да се подобрят медицинските грижи за хората в старческа възраст, при изготвяне на дизайна и критериите за подбор на пациенти за клиничните проучвания, от особено значение е допускането на пациенти в старческа възраст, без определяне на горна възрастова граница. Това се налага поради все по-нарастващият брой на населението в тази възрастова група и повишените медицински нужди на хората, с цел получаване на адекватна и достоверна информация за клиничната ефикасност и безопасност на новите активни вещества сред хората над 65 години.

Ясно е, че в основата на изключването на по-възрастни индивиди стоят и етични проблеми. Освен това съществуват разбираеми научни основания за използването на критерии за изключване тази група пациенти от клиничните изпитвания. Независимо от това, в бъдеще трябва да се положат усилия за адаптиране на дизайна на клиничните проучвания към нарастващия брой възрастни хора, за да се насърчи тяхното участие (например ограничаване на броя на критериите за изключване, осигуряване на транспорт или възможност за извършване на домашно проследяване, когато лицето не е в състояние да стигне до клиника или болница). Освен това придобиването на информирано съгласие и процедурите за оценка на проучването трябва да бъдат подходящи за популация и с когнитивни увреждания. Пускането на пазара (издаването на разрешение за употреба) на всеки (нов) лекарствен продукт създава предпоставки за появата на сигнали за нови НЛР, дължащи се както на лекарствени взаимодействия, така и на взаимодействия лекарство – заболяване / съпътстващи заболявания, които не са били известни в периода преди разрешаването за употреба. Събирането на пост-маркетингова информация за НЛР сред пациентите в старческа възраст би могло да оптимизира информацията за

продуктите, като не трябва да се пропуска фактът, че често НЛР сред хората над 65 години са с по-ниска честота.

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 неodobreno приложение на част от продуктите (*off-label use*).

VIII. 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 тази 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.

IX. ПРИНОСИ

1. Приноси с фундаментален и приложен характер

- 1.1. Разработени бяха два адекватни модела на невропатна болка, които отразяват специфики в ефектите на антиконвулсантите при овладяването на невропатна болка.
- 1.2. Съпоставимите ефекти на габапентиноидите при животински модели на невропатна болка и при пациенти с диабетна невропатия предполагат включването на подобни патофизиологични механизми.
- 1.3. 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.
- 1.4. Установена беше ясна необходимост от предприемане на мерки за хармонизиране на документацията на всички лекарствени продукти, включени в междуранодните и национални препоръки за лечение на невропатна болка по отношение на всички реквизити за ефикасност и безопасност при специалните популации пациенти.

2. Препоръки

- 2.1 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.

2.2. Да се насърчава ориентираният към пациента подход при цялостното разработване на документацията за всеки един лекарствен продукт.

2.3. Необходимо е да се инициира процедура за цялостна хармонизация на досието/информацията за продуктите (Кратка характеристика на продукта и Листовка за пациента), разрешени за употреба преди 2007 година и да се намери подходящ механизъм, посредством който да се насърчат притежателите на разрешенията за употреба на референтните продукти регулярно да актуализират информацията за продуктите. Това е особено необходимо, като се има предвид че в ЗЛПХМ не са разписани принудителни административни мерки в тази насока.

2.4. Регулаторните власти трябва да определят и въведат конкретни научни и регулаторни изисквания към документацията на лекарствените продукти, предназначени за лечение на заболявания, чиято таргетна популация са пациентите над 65 години.

2.5. 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

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) 14-16
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

Библиография

1. Apkarian, A V, MC Bushnell, RD Treede, and JK Zubieta. "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease." *European Journal of Pain*, 2005: 463-484.
2. Athanasakis, K, I Petrakis, E Karampli, E Vistou, L Lyras, and J Kyriopoulos. "Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek healthcare settings." *BMC Neurology*, 2013: 13-56.
3. Attal, N, and Nanna B Finnerup. "Pharmacological Management of Neuropathic Pain." *Pain: Clinical Updates* (IASP Neuropathic Pain Special Interest Group) XVIII, no. 9 (November 2010).
4. Attal, N, G Cruccu, M Haanpaa, P Hansson, TS Jensen, and et al. "EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain." *Eur J Neurol.* (PubMed), 2010: 17(9); 1113-e88.
5. Baron, Ralf, and Gunnar Wasner Andreas Binder. "Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment." *Lancet Neurology*, 2010; 9: 807-19.
6. Bars, Daniel Le. "The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurons." *Brain Research Reviews*, 2002: 29-44.
7. Basbaum, A.I., Jessell, T., E.R. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessell,. *The perception of pain. In Principles of Neuroscience.* New York: Appleton and Lange, 2000.
8. Basbaum, Allan I., Diana M. Bautista, G Scherrer, and D Julius. "Cellular and Molecular Mechanisms of Pain." *Cell* 139 , no. 2 (October 2009): 267–284.
9. Bennett, GJ, and YK Xie. "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man." *Pain* , 1988;33(1): 87-107.
10. Beth F. Jung, Gretchen M. Ahrendt, Anne Louise Oaklander, Robert H. Dworkin. "Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification." *Pain*, 2003: 1-13.
11. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, et al. " A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin." *Clin Pharmacokinetics* , 2010;49(10): 661-9.
12. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. "Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population, Abstract." *Pain*, 2008: 380-7.
13. Breivik, Harald, Beverly Collet, Vittorio Ventafridda, Rob Cohen, and Derek Gallacher. "Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment." *European Journal of Pain* 10, no. 4 (May 2006): 287–333.
14. Bril V, England J, Franklin GM, et al. "Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation." *Neurology*, 2011: 1758-65.
15. Callaghan BC, Cheng H, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. " Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. ." *The Lancet Neurology*, 2012;11(6): 521-534.
16. Cao, Y.Q. "Voltage-gated calcium channels and pain." *Pain* 126 (2006): 5-9.

17. Cerreta, Francesca, Hans-Georg Eichler, and Guido Rasi. "Drug Policy for an Aging Population — The European Medicines Agency's Geriatric Medicines Strategy." *N Engl J Med*, 2012: 1972-1974.
18. Cherubini, Antonio. "The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure." *Archives of internal medicine*, 2011: 550-6.
19. CHMP. *Assessment Report for NSAIDs and cardiovascular risk*. London: European Medicines Agency, 2012.
20. CHMP. *Guideline on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain*. European Medicines Agency, n.d.
21. Ciraulo, Domenic A, Richard J Shader, and David J Greenblatt. "Clinical Pharmacology and Therapeutics of Antidepressants." In *Pharmacotherapy of Depression*, by Domenic A Ciraulo, & Richard J Shader, 33-124. Springer Science + Business Media, LLC 2011, 2011.
22. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. *Avis 2*. Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, 2013.
23. Conaghan, Philip G. "A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity." *Rheumatol Int*, (2012) 32:: 1491–1502.
24. Conway, Jeannine M, and Angela K Birnbaum. "Drugs for Epilepsy." In *Pharmacology: Illustrated reviews*, by Whalen Karen, 157-170. Wolters Kluwer, 2015.
25. Cox, J.J., Reimann, F., Nicholas, A.K., Thornton, G., Roberts, E., Springell, K., Karbani, G., Jafri, H., Mannan, J., Raashid, Y., et al. "An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain." *Nature*, 2006: 894-898.
26. Davies, A., Hendrich, J., Van Minh, A.T., Wratten, J., Douglas, L., and Dolphin, A.C. "Functional biology of the alpha(2)delta subunits of voltage-gated calcium channels." *Trends Pharmacol. Sci.* 28 (2007): 220–228.
27. DeMoulin, AJ Clark, and I et al. Gilron. "Pharmacological Management of chronic neuropathic pain - Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society." *Pain Res Manage*, 2007; 12(1): 13-21.
28. Deval, E, J Noël, X Gasull, and et al. "Acid-Sensing Ion Channels in Postoperative Pain. ." *The Journal of Neuroscience*, 2011;31(16) : 6059–6066.
29. Dick, I.E., R.M. Brochu, and Y et al Purohit. "Sodium Channel Blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants." *J. Pain*, 2007: 315–324.
30. Doleys , D M. *Pain: Dynamics and Complexities*. Oxford University Press Inc, 2014.
31. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice AS, Schmader KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD. "Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update." *Mayo Clin. Proc.*, 2010; 85 (3 Suppl.): 3-14.
32. Eaton, Mary J, Yerko Berrocal, and Stacey Q Wolfe. "Potencial for cell-transplant therapy with human neuronal precursors to treat neuropathic pain in models of PNS and CNS injury ." *Pain Research and Treatment* (Hindawi Publishing Corporation) 2012 (2012).
33. Eide, Per K. "Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective." *European Journal of Pain*, no. 4 (2000): 5-15.
34. Electronic medicines compendium. Datapharm, 2016.
35. EMA. *Cymbalta: Summary of Product Characteristic*. European Medicines Agency, 2009.
36. EMA. "Lyrica, Summary of Product Characteristic." n.d.

37. European Medicines Agency. *Guideline on good pharmacovigilance practice (GVP), Annex I - Definitions, Rev. 2.* EMA, 2013.
38. European Medicines Agency. "OPINION OF THE COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE for Non-Nonselective NSAIDs." 2006.
39. European Medicines Agency. "Press Release: European Medicines Agency update on non-selective NSAIDs." London, 17.10.2005.
40. Eurostat. "In the spotlight - Demographic change: challenge or opportunity?" In *Europe in figures - Eurostat Yearbook 2008*. 2008.
41. Ferrucci, Luigi, and S Studenski. "Clinical Problems of Aging." In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, by Dennis L Kasper, & et al., 70-85. New York, 2015.
42. Finnerup, N.B., S.H. Sindrup, and T.S. Jensen. "The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain." *Pain*, 2010: 573-81.
43. Finnerup, NB, N Attal, S Haroutounian, and et al. "Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis." *Lancet Neurol* , 2015; 14.
44. Franchi, Silvia, et al. "Adult Stem Cell as New Advanced Therapy for Experimental Neuropathic Pain Treatment." *BioMed Research International* (Hindawi Publishing Corporation), 2014.
45. Fudin, J. "How Gabapentin Differs From Pregabalin." n.d.
46. Gebhart, G F. "Scientific Issues of Pain and Distress." *Definition of Pain and Distress and Reporting Requirements for Laboratory Animals: Proceedings of the Workshop*. Washington: National Academies Press (US), 2000.
47. Gerbershagen, H.J. "Transition from acute to chronic postsurgical pain. Physiology, risk factors and prevention." *Schmerz*, 2013: 27: 81-95.
48. Goins, William F, Justus B Cohen, and Joseph C Glorioso. "Gene therapy for the Treatment of Chronic Peripheral Nervous System Pain." *Neurobiol Dis.*, 2012 November: 255–270.
49. Goldberg Daniel S., McGee S. "Pain as a global public health priority." *BMC Public Health*, 2011.
50. Grass, Gerald W. "Neuropathic Pain." In *Essentials of Pain Management*, by N. Vadivelu et al., 515-540. New York: Springer Science+Business Media, 2011.
51. Grass, Gerald W. "Neuropathic Pain." In *Essentials of Pain Management*, by N. Vadivelu et al., 515-. Springer Science + Business Media, LLC, 2011.
52. Gregory, N, AL Harris, CR Robinson, PM Dougherty, PN Fuchs, and KA Sluka. "An overview of animal models of pain: disease models and outcome measures." *Journal of Pain*, November 2013.
53. Hardin, J G. "Rheumatic Pain." In *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations, 3rd edition*, by HK Walker, WD Hall, & JW Hurst, 753-756. Boston: Butterworths, 1990.
54. Haslam, C, and Nurmikko, T. " Pharmacological treatment of neuropathic pain in older persons." *Clinical Interventions in Aging*, 2008: 111-120.
55. Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T. and French, M. "Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF." *Arthritis Care Res.*, 2011: 63: S240–S252.
56. International Association for the Study of Pain. "Epidemiology of Neuropathic Pain: How Common is Neuropathic Pain, and What Is Its Impact?" 2014.
57. International Conference of Harmonisation. "Studies in support of Special Population: Geriatrics." 1993.

58. Jensen, MP, C Chen, and AM Brugger. "Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain." *J Pain* , 2003;4: 407-14.
59. Joint Formulary Committee. *Gabapentin or Pregabalin for neuropathic pain?* London: NHS, 2015.
60. Kato, Kei, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, and et al. "Intravenous administration of granulocyte colony-stimulating factor for treating neuropathic pain associated with compression myelopathy: a phase I and IIa clinical trial." *Eur Spine J*, 2013: 197-204.
61. Kelly McQueen K.A., Jackson T.P. "The Global Burden of Chronic Pain." *American Society of Anesthesiologists*, 2014.
62. Kremer, MI, I Yalcin, L Nexon, and et al. " The antiallodynic action of pregabalin in neuropathic pain is independent from the opioid system." *Molecular Pain*, 2016;12: 1–12.
63. Li, Robin Moorman. "Opioids." In *Pharmacology: Illustrated reviews*, by Karen Whalen, 191-205. 2015.
64. Loeser J.D., Treede R-D. "The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology: topical review." *Pain*, 2008: 473-477.
65. Luders, Levin. *Comprehensive Clinical Neurophysiology*. New York: W.B. Saunders Company, 2000.
66. Macfarlane, G. J., Jones, G. T., McBeth, J. "Epidemiology of pain." In *Wall and Melzack's Textbook of Pain.* , by S. B., Kolzenburg, M., Eds.: McMahan, pp. 1199-1214. . NY: Elsevier, 2006.
67. Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy JP. " A questionnaire study investigating the prevalence of neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. Abstract." *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2006: 800-5.
68. Maija Haanpää, Rolf-Detlef Treede. "Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain." Edited by MD, FRCA Jane C. Ballantyne. *Pain, Clinical Updates* (International Association for the Study of Pain) XVIII, no. 7 (September 2010): 1-6.
69. Mark S. Juhn, Bruce Parsons, Roxana Varvara, Alesia Sadosky. "Pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy: strategies for dosing, monotherapy vs. combination therapy, treatment-refractory patients, and adverse events." *Current Medical Research and Opinion*, 2015.
70. McMahan, S.B., D.L.H. Bennett, and S Bevan. "Inflammatory mediators and modulators of pain." In *Wall & Melzack's Textbook of Pain*, by S.B. McMahan and M. Koltzenburg, 49–72. Philadelphia: Elsevier, 2008.
71. Merskey H, Bogduk N (eds). *Classification of Chronic pain: Description of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Paon Terms*. 2-nd. Seattle, WA: IASP Task Force of Taxonomy, 1994.
72. MHRA. *SPC Amitriptylline hydrochloride*. Summary of Product Characteristic, Surrey, England: Datapharm, 2016.
73. Montero, Dolores. "Pharmacovigilance and the elderly: Some proposals for improvement." European Medicines Agency, 2012.
74. NICE, Centre for Clinical Practice at. *NICE Clinical guideline [CG173]; Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings*. National Institut for Health and Care Excellence, November 2013, last review December 2014.
75. O'Connor, Alec B, and Robert H. Dworkin. "Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of recent Guidelines." *The American Journal of Medicine* 122, no. 10A (October 2009): S22-S32.

76. Pateland, R, and AH Dickenson. "Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2 \delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. ." *Pharmacol Res Perspect.*, 2016;4(2):e00205.
77. Perl, E.R. "Ideas about pain, a historical view." *Nat. Rev. Neurosci.*, 2007: 71-80.
78. Pfizer Canada. "Neurontin - Product Monograph." 2016.
79. Portenoy, RK, S Rapsack, and R Kanner. "Tricyclic antidepressants in chronic pain." *Pain*, 1984: 213-5.
80. Rathmell, James P, and Howard Fields. "Pain: Pathophysiology and management." In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, by Dennis et al Kasper, 87-165. New York, 2015.
81. Rey, Jose A. "Drugs Affecting the Central Neural System." In *Pharmacology: illustrated reviews*, by Whalen Karen, 135-143. Wolters Kluwer, 2015.
82. Saarto, T, and PJ Wiffen. *Antidepressants for neuropathic pain*. Cochrane Database Syst , Rev 2007;(4):.
83. Schmader, Kenneth E, et al. "Treatment Considerations for Elderly and Frail Patients With Neuropathic Pain." *Mayo Clin Proc* 85(3 Suppl) (March 2010): 26-32.
84. Schmidt, PC, G Ruchelli, BA Sean, and et al. " Perioperative Gabapentinoids: Choice of Agent, Dose, Timing, and Effects on Chronic Postsurgical Pain." *Anesthesiology* , 2013;119: 1215-1221.
85. Schneider, C, et al. "Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them." *Nature Reviews Drug Discovery*, March 2010: 195-201.
86. Serpell, Michael. *Handbook of Pain Management*. London WC1X 8HL: Current Medicine Group, a part of Springer Science + Business Media, 2008, reprinted 2009.
87. Shapiro, Karen. "Classifying Age Groups." 2004.
88. Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite s.p.a. *RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT*. Brussels: AFMPC, 2015.
89. Sikandar, S., & Dickenson, A. H. "Visceral Pain – the Ins and Outs, the Ups and Downs. ." *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, March 2012: 17–26.
90. Stafford, Randall S. "Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA ." *N Engl J Med* 358 (14) (n.d.): 1427–1429.
91. Surchev, Lachezar K, Slavina K Surcheva, Nikolay S Yanev, Lyubomir N Kasakov, and Mila V Vlaskovska. "Comparison of themorphological findings in two rat models of neuropathic pain." *J Biomed Clin Res Suppl 1, Vol. 2, No. 2*, 2009: 58-60.
92. Surcheva, S, K Surchev, L Surchev, and M Vlaskovska. "Spinal microglial activation and expression of IL-1B in different models of neuropathic pain." *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences* 65, no. 1 (2012): 121-126.
93. Surcheva, S, K Surchev, M Milev, L Kasakov, and M Vlaskovska. "Possible involvement of spinal glial cells and glutamatergic transmission in streptozotocin-induced neuropathic pain in rats." *J. Biomed. Clin. Res.*, 2009: 26-30.
94. Terman, G. W., Bonica, J. J., Loeser, J. D. "Spinal mechanisms and their modulation." In *Bonica's management of pain*, by Jane C. Ballantyne, James P. Rathmell Scott Fishmann, 73-152. NY: Lippincott Williams & Wilkin, 2001.
95. The European Parliament and the Council of the European Union . "Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004." *Official J Eur Union*, 2007: L324/121-L324-137.
96. Treede, R.D.; Jensen, T.S.; Campbell, J.N.; et al. "Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes." *Neurology*, 2008: 1630-5.
97. Verma, V, N Singh, and Jaggi A. Singh. "Pregabalin in Neuropathic Pain: Evidences and Possible Mechanisms." *Current Neuropharmacology*, 2014: 44-56.

98. Vidal. "Dictionnaire Vidal." 2016.
99. Vierck, C. J. Jr., Cannon, R. L., Fry, G., Maixner, W., Whitsel, B. L. "Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode ." *J. Neurophysiol.* 78, 992-1002: 1997.
100. Vinik A, Emir B, Cheung R, et al. "Relationship between pain relief and improvements in patient function/quality of life in patients with painful diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia treated with pregabalin. ." *Clin Ther.*, 2013; 35: 612-623.
101. Volkow, Nora D, and Thomas McLellan. "Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies." Edited by Dan L. Longo. *N Engl J Med* 374, no. 13 (March 2016): 1253-1263.
102. Vranken, Jan H. "Mechanisms and Treatment of Neuropathic Pain." In *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 71-78. Bentham Science Publishers Ltd., 2009(9).
103. Whiteside, GT, J Harrison, J Boulet, and et al. " Pharmacological characterisation of a rat model of incisional pain ." *British Journal of Pharmacology*, 2004;141: 85–91.
104. Wiffen, PJ, S Derry, RA Moore, and MP Lunn. *Levetiracetam for neuropathic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2014.
105. Willis Jr., W.D. . "Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways." *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* (Royal Society) 308 (1985): 253-270.
106. Wolfe, G.I, and J R Triverdi. "Painful peripheral neuropathy and its Nonsurgical treatment." *Muscle Nerve* 30:, 2004: 3-19.
107. Woolf, C. J. "Wind up and central sensitization are not equivalent. ." *Pain* , 1996: 105-108.
108. Woolf, C. J., Mannion, R. J. "Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms, and management." *Lancet* 353, 1999: 1959-1964.
109. Woolf, Clifford J. , and Michael W. Salter. "Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain." *Science*, 09 Jun 2000: 1765-1768.
110. Бакрачева, Н. *Оценка на ефективността и риска от възникване на нежелани реакции при употреба на метамизол (аналгин)*. . София: Дисертация (дмн), 1997.
111. Варадинова, Мирослава. "Антидепресанти." In *Фармакология и токсикология*, by Надка Бояджиева, & Красимира Якимова, 228-233. София: Медицинско издателство APCO, 2014.
112. Власковска, М, С Сурчева, and Р Овчаров. "Значение ендогенных опиоидов и простагландинов в действии анальгина (метамизола) и верапамила." *Фармакол. и токсикол.*, 52, 1989: 25-29.
113. ДРУЛП. *Регистър на издадените разрешения за употреба*. София: Изпълнителна агенция по лекарствата, 2016.
114. "Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина." 2007.
115. ИАЛ. *Кратка характеристика на продукта*. София: ИАЛ, n.d.
116. ИАЛ. *Кратки характеристики на продуктите*. ВДА, n.d.
117. Костадинова, Иванка. "Антиепилептични лекарства." In *Фармакология и токсикология*, by Надка Бояджиева, & Красимира Якимова, 245-254. София: Медицинско издателство APCO, 2014.
118. Маринов, Любомир Т. *Епидемиологични и експериментални проучвания при ревматоиден артрит - дисертационен труд*. София: Медицински Университет София, 2017.

119. Миланов, Иван. *Болка*. София: Медицина и физкултура, 2016.
120. "Научни заключения и основания за отказ, представени от ЕМЕА." n.d.
121. Тодорова, Л, Д Масларов, С Сурчева, and М Власковска. "Лечение на невропатна болка с централен произход - лекарствени продукти, потенциални взаимодействия и нежелани реакции. Обзор." *Наука Фармакология*, 2013.
122. Тодорова, Л, Д Масларов, С Сурчева, and М Власковска. "Трициклични антидепресанти (амитриптилин) и мястото им в лечението на болезнената диабетна полиневропатия." *Наука Фармакология*, 2014.
123. Цакова, Ана П. *Фармакологични подходи за повлияване на болката при различни експериментални модели. Основи на механизъм насочено лечение*. София: Централна медицинска библиотека, 2016.
124. Якимова, Красимира. "Неопиоидни аналгетици, нестероидни противовъзпалителни лекарства." In *Фармакология и токсикология*, by Надка Бояджиева, & Красимира Якимова, 275-282. София: Медицинско издателство "АРСО", 2014.
125. Янев, Н, and М Власковска. *Механизми на болката: основи на персонализираната фармакотерапия*. Арбилис, 2016.
126. Янев, Николай С. *Механизъм на насочено лечение на болката: експериментални модели и фармакологични въздействия*. София: Централна медицинска библиотека - МУ София, 2011.
127. Яръков, Л, И Крушков, and И Ламбев. *Фармакотерапия и бременност*. София: Медицина и физкултура, 1981.