

**Авторска справка за научните приноси на трудовете на д-р Любина
Тодорова, дм,**

Във връзка с участие в конкурс за академична длъжност доцент в областна висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление професионално направление 7.1 Медицина, научна специалност „Фармакология“ за нуждите на обучението в специалност „Помощник-фармацевт“, катедра „Фармация“, обявен с ДВ, бр. 105/11.12.2020

Справката е изготвена въз основа на подготвена монография /хабилитационен труд и 11 научни публикации на кандидата, в това число

- 2 статии в международни списания със SJR (Scopus Rank)
- 5 статии в национални списания
- 4 участия в национални или международни научни форуми

Във всички представени статии съм втори или следващ автор.

Общ брой на цитатите на кандидата до настоящия момент (като са включени всички публикации, а не само тези, които се подават за конкурса) са 20 български цитации, съгласно приложената справка от Централна медицинска библиотека - Медицински Университет, София. В базата-данни SCOPUS са открити 137 цитации, предимно от публикация, която е включена като част от работата на кандидата по дисертационния труд за придобиване на научна степен „доктор“.

Интересите и научната работа на кандидата могат да бъдат диференцирани в три основни направления: лекарствена регулация (европейска и национална), фармакология на нервната система (болка - опиодни и неопиодни аналгетици и други средства, използвани за овладяване на болкови синдроми) и фармакология на старческата възраст. Темите в трите направления се припокриват до голяма степен, тъй като са обхванати експерименталния аспект, така и клиничното приложение (ефикасност/безопасност) и мястото на регулаторите в процеса.

Списък с резюмета на публикациите в отделните научни области:

I. Лекарствена регулация:

1. Актуални аспекти на фармацевтичната регулация, резюме на монографичен/хабилитационен труд

Настоящата монография има за цел да разгледа някои аспекти на фармацевтичната регулация, което включва всички процеси и процедури по издаване на разрешения за употреба (с цел пускане на пазара) на лекарствени продукти, нови моменти в светлината на динамично изменящата се ситуация в страната и Европа (света) с оглед пандемията от COVID-19, както и специфични въпроси, с които често се срещаме в нашата работа.

В монографичния труд са систематизирани и представени основните видове лекарствени продукти и процедурите, по които се разрешават; изискванията към документацията за качество, безопасност и ефикасност, като се обръща специално внимание на т.нар. генерични продукти и до каква степен същите са безопасни и ефикасни спрямо „оригиналите“. Допълнително се представят съвременните тенденции в лекарствената регулация, разработването на съвременни високотехнологични лекарствени продукти, както и такива за лечение на редки болести. Коментират се съществуващи проблеми както от правна, така и от етична гледна точка.

Монографията включва 8 части.

В първата част, освен основните изисквания и процедури за издаване на разрешения за употреба, се обръща и специално внимание на разликата между оригинални и генерични лекарства, както и такива, за които се счита че са с добре установена употреба. Коментират се и лекарствените продукти с растителен произход, тяхната безопасност и ефикасност, както и ролята на Европейската агенция по лекарствата и нейните работни групи и комитети.

Във втората част на монографията се коментира употребата на лекарствените продукти off-label. До настоящия момент няма единна дефиниция, нито законово определение на територията на Европейския съюз. Същото не е разписано нито в българските закони, нито в подзаконовите нормативни актове. В тази част са разгледани конкретни примери за такава употреба, както и различните подходи на държавите към

проблема. Ситуацията е коментирана с участието на юристи от Изпълнителна агенция по лекарствата и се дават конкретни препоръки за решаване на множеството възникнали въпроси.

Третата част на монографията се фокусира върху съвременни, високотехнологични лекарствени продукти, получени на базата на човешки клетки или тъкани, или такива за генна терапия. Всички те са обединени под общото название „лекарствени продукти за модерни терапии“ (advanced therapy medicinal products). АТМР са обект на същите регулаторни принципи, както и останалите видове биотехнологични лекарствени продукти. Все пак, техническите изисквания и особено типа и количеството на изискваните данни за качеството, предклиничните и клинични проучвания, необходими да докажат техните качество, безопасност и ефикасност са много специфични. Това е причината да бъде изготвен и утвърден (ЕС) No 1394/2007, който представлява консолидирана регулаторна рамка за тези иновативни лекарства, даваща определение за АТМР като лекарствени продукти за генна и клетъчна терапия, както и лекарствени продукти, които са резултат от методите на тъканното инженерство. С развитието на медицината и технологиите лекарствените продукти за модерна терапия все повече навлизат в практиката, особено за лечение на редките наследствени заболявания (като таласемия, хемофилия и др). Научните екипи, които участват в разработването им се фокусират върху отделни генетични мутации, за които е доказано че имат роля в развитието включително и на онкологични заболявания.

Четвъртата част на монографията разглежда лекарствените продукти за лечение на редки болести, дава дефиниция на понятието редки болести и лекарства-сираци. Удостоверяването за ЛПРБ се осъществява от Европейската комисия по препоръка на Комитета по лекарства за редки болести (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) към Европейската агенция по лекарствата и коренно се различава от пускането на пазара на едно лекарство. Съществува отделно законодателство по темата, което освен всичко друго регламентира и допълнителни мерки за стимулиране на производителите и научната общественост да разработва лекарства за тази област на медицината.

Петата част на монографията е посветена на лекарствената безопасност, събирането и обобщаването на нежеланите лекарствени реакции (добили

широка популярност като „странични реакции“). Разглеждат се задълженията на притежателите на разрешенията за употреба по отношение на лекарствената безопасност. Допълнително, екип от специалисти проведехме систематично търсене сред процедурите, подадени до ИАЛ, свързани с изпълнението на решения на Комитета по фармакологична бдителност (PRAC) и Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури (CMDh) и в тази част представям резултатите, които са публикувани и в друго научно списание. Целта на проучването беше да се изясни до каква степен притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) отговарят на изискванията на закона и директивите, свързани с тези дейности.

В шестата част се обсъждат новия подход в лекарствената регулация, в светлината на модалностите на съвременния свят, довели до съществени промени във всички аспекти на живота. ЕК разработи и прие нова стратегия за лекарствената политика. Допълнително се даде възможност на отделните държави да опростят и ускорят процеса на одобрение на нови лекарства, с цел да се осигури достатъчна наличност на пазара на някои критични лекарствени продукти като антибиотици, такива използвани в анестезиологията и реанимация (обща анестетици, миорелаксанти), лекарствени продукти за лечение на онкологични заболявания и др. В тази част се разглеждат различните възможности, които държавите имат, без да съществува риск от пускането на пазара на лекарствени продукти с недоказана ефикасност и/или безопасност.

Като елемент от това, се обръща внимание на добилата широка обществена известност т.нар. „ускорена процедура“ за издаване на разрешение за употреба, която всъщност е издаване на разрешение за употреба под условие (*conditional marketing authorisation*). По този начин бяха одобрени и пуснати на пазара ваксините срещу SARS-Cov-2.

Седмата част е посветена на една специфична група пациенти, тези над 65, респ. 75 годишна възраст. В почти всички държави от Европейския съюз се отчита постепенно нарастване на процента от населението, принадлежащ към популацията от старческа възраст (над 65 години). Терапията на възрастните пациенти се оформя като специфичен проблем. Европейската агенция за лекарствата (EMA) предвижда комплекс от мероприятия, насочени към контрол на лекарствените средства, използвани от възрастни хора. В тази част от монографията се коментират основните особености на

фармакотерапията при пациентите от тази група пациенти. Обсъждат се специфичните промени във фармакодинамиката и фармакокинетиката на най-широко използваните лекарствени продукти при възрастни пациенти.

Осмата част на работата ми обобщава най-често срещаните въпроси, които се дискутират на работно ниво със заявителите, представители на фармацевтичния бизнес и други регулаторни органи.

2. Committee for Advanced Therapies (Todorova L as a member of CAT) Use of unregulated stem-cell based medicinal products, CAT; The Lancet, vol. 376, August 14, 2010

Advanced-therapy medicinal products (ATMPs) include stem cells, gene therapy, or engineered tissues, and hold promise for a large number of currently incurable diseases. Yet no marketing authorisation has been granted for any stem-cell medicinal products in the European Union. ATMPs are complex and their evaluation requires specific expertise. For this reason, the Committee for Advanced Therapies (CAT) was established in the European Medicines Agency. The CAT is responsible, among other tasks, for preparing a draft opinion on the quality, safety, and efficacy of ATMPs that follow the centralised marketing authorisation procedure.

3. Липник-Стангели М., Л. Тодорова, Д. Масларов, М. Власковска. Лекарствени продукти за модерни терапии: характеристики и регулаторни изисквания. Наука Фармакология, IV, 1 (6), 2013, 11-15

Лекарствените продукти за модерна терапия (както са определени от Регламент 1394) (ATMPs) са сравнително нова група и се класифицират на: 1) лекарствени продукти за генна терапия; 2) лекарствени продукти за соматично-клетъчна терапия и 3) продукти на тъканно инженерство. В настоящото ревю ще бъде обърнато внимание и на комбинираните продукти за модерни терапии (с медицински изделия), регулаторните процедури и изискванията към документацията за разрешаване за употреба и т.нар. болнични изключения. Първите АТМР продукти, разрешени в ЕС, са ChondroSelect и Glybera (alipogene tiparvovес) Ключови думи: Лекарствените продукти за модерна терапия (ЛПМТ)

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are rather new group, which is classified according to Article 2(1) of Regulation (EC) No. 1394/2007 and includes: 1) a gene therapy medicinal products; 2) a somatic cell therapy medicinal products and 3) a tissue engineered products. In the present paper attention will be stressed also on Combined ATMPs, Marketing Authorisation procedures and requirements for documentation of ATMPs and Hospital exemptions. The first authorized ATMP products in EC are ChondroCelect and Glybera (alipogene tiparvovec). Key words: Advanced therapy medicinal products (ATMPs)

4. Koleva K, Todorova L, Marchev St, Vlaskovska M, Nikolov R. Pharmacovigilance: procedures for uniform assessment of periodic safety update reports and their implementation in national settings. Focus on analgesics; Pharmacia 2020;64(4):283-288

Pharmacovigilance activities are of vital importance for ensuring effective and safe medicinal products. In order to clarify to which extent marketing authorisation holders (MAHs) meet the requirements of the Law and the Directives related to this activities, we conducted a systematic search among the procedures submitted to the Bulgarian Drug Agency (BDA) related to the implementation of the decisions of the Pharmacovigilance Committee and the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) for a period of 6 years. The results of the study showed significant discrepancies between regulatory requirements and the behavior of the MAH at the national level. This could be a serious problem, as inadequate or late implementations of the PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)/CMDh/EC recommendations can lead to untimely informing of healthcare professionals and patients about potential safety concerns and risks related to the use of medicinal products.

5. Масларов Д, Л. Тодорова, С. Сурчева, М. Власковска. Генетичните подходи за индивидуализиране на лечението като етичен проблем. „Сборник IX на международната конференцията по етика“, 2013:42-47

Всеки голям биоетичен проблем има едновременно повече или по-малко изразени професионални, нравствени и религиозна аспекти, които

определят приоритетите за неговото разрешаване. Декларацията от Хелзинки на Световната Медицинска Асоциация е актуалният документ, който третира етичните принципи при извършването на медицински изследвания върху хора. Персонализираната медицина (ПМ) е научен подход, който предполага индивидуализиране на лечението и здравните грижи с решения и практики, съобразени с всеки отделен пациент чрез използването на генетична или друга информация.

II. Фармакология на нервната система (болкови синдроми, МСБ)

- 1. Сурчева С, Л. Тодорова, Власковска М. Лекарствени взаимодействия при терапия с нестероидни противовъзпалителни средства при възрастни пациенти; сп. Наука Фармакология, III, бр. 1 (4), 2012; 21-23**

НСПВС са едни от най-широко използваните средства за потискане на болкова симптоматика при възрастни пациенти. Механизмът на действие на НСПВС повлиява сериозно сърдечно-съдовата система и желаните и нежеланите ефекти на сърдечно-съдовите средства.

NSAID are widely used as analgesics and anti-inflammatory very often together with cardiovascular acting medicines, especially in elderly population. Here we review the risks for elderly population when treated with NSAIDS alone and in combination with agents affecting cardiovascular and brain systems.

- 2. Масларов Д, Л. Тодорова, М. Власковска, И Нисимов. Фармакотерапия на невропатната болка. Първа Национална конференция за преподаватели и студенти на тема «Здравни грижи – традиции и перспективи», Здраве и наука, 2012, година II, брой 3, 7, 194-196**

Резюме: Невропатната болка е комплексно хронично болково състояние, което възниква в следствие на лезия или заболяване, директно засягащо сомато-сензорната нервна система. Болката често се описва като стрелкаща, подобна на електрически ток; често се съпровожда от усещане за парене, бодежи или изтръпване. Болезнената област не съответства

задължително на мястото на увреждането. Почти винаги има хронично протичане. Независимо от големия брой клинични проучвания ефективността на лечението на невропатната болка не е достатъчно задоволителна. Повечето клинични проучвания са провеждани при пациенти с постхерпетична невралгия и диабетна полиневропатия. Проучванията от нива А показват ефикасност на лечението с габапентин, прегабалин, трициклични антидепресанти и опиоиди. По-малък брой проучвания са проведени при централната болка, тригеминална невралгия и други периферни невропатни болкови състояния.

3. Масларов Д, Д. Дренска, Л. Годорова, О. Мицова, М. Власковска. Клинична и фармакогеномна оценка на рутинно използваните антиагреганти и антикоагуланти – опит за персонализирано лечение на пациенти с мозъчен инсулт. Наука Фармакология, IV, 1 (6), 2013, 16-19

Актуалната дефиниция за персонализирана медицина е „наука за индивидуализираната профилактика и терапия“. Фармакогеномиката използва индивидуалния генотип в помощ на избора на терапия, определяне на индивидуалната доза, като крайната идея е извличане на максимална ефективност при минимални странични ефекти за конкретния пациент. Генетичните варианти, които влияят върху метаболизма на аспирин, клопидогрел и аценокумарол, могат да бъдат идентифицирани и да се определят хората, които са резистентни, както и да бъдат избегнати редица странични ефекти. Все още обаче клиничното прилагане на тези данни не е широко прилагано. Нашето наблюдение върху малък брой пациенти с мозъчен инсулт потвърждава литературните данни.

4. Масларов Д., Д. Дренска, Л. Годорова, М. Власковска. Фармакогеномна оценка на клопидогрел – стъпка към въвеждането на персонализирана медицина при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт. XIII Национален Конгрес по неврология с международно участие, Златни пясъци 16-19 май 2013, Сп. Българска Неврология, Том 14, бр. 2, Р 22, стр. 82-83

Stroke is a heterogeneous disease. The most common causes of cerebral infarction are: large artery atherosclerosis, small vessel disease and

cardioembolism. Furthermore, there are several genetic variations in drug metabolism in regard to the most frequently used antiplatelet agents and anticoagulants that potentially underlie variability in drug efficacy and adverse drug reactions.

5. Масларов Д., Л. Тодорова, С. Сурчева, М. Власковска. Тромболитично лечение и алтернативи при лечението на острия исхемичен мозъчен инсулт. Наука Фармакология, 1(10), 2015, 29-40

Сърдечно-съдовите заболявания – атеросклероза, исхемична болест на сърцето, остър миокарден инфаркт, белодробна емболия и мозъчен инсулт, са основни причини за заболяемост и смъртност в света. Ранната реканализация и нарастването на доставката на кръв към зоната на бенигнена олигемия са предпоставка за по-добър изход от лечението. Наред с рутинната вече венозна тромболиза навлиза прилагането на интраартериална. Тя може да бъде комбинирана или не с прилагането на механично ендоваскуларно лечение. Независимо от големия напредък в тази област през последните години, прилагането на тромболитична терапия остава лимитирано.

Ключови думи: исхемичен мозъчен инсулт, тромболиза, комбинирана тромболиза, невротрофични растежни фактори, трансплантация на стволови клетки

III. Фармакология на старческата възраст

1. Сурчева С, М. Власковска, Л. Тодорова. Фармакология на третата възраст. сп. Наука Фармакология, II брой 2 (3), 2011; 16-18

Терапията на възрастните пациенти се оформя като специфичен проблем. Европейската агенция за лекарствата (EMA) предвижда комплекс от мероприятия, насочени към контрол на лекарствените средства, използвани от възрастни хора. В настоящата статия се прави преглед на специфичните промени във фармакодинамиката и фармакокинетиката на най-широко използвани лекарствени продукти при възрастни пациенти.

- 2. Сурчева С, Л. Тодорова, Власковска М. Лекарствени взаимодействия при терапия с нестероидни противовоспалителни средства при възрастни пациенти; сп. Наука Фармакология, III, бр. 1 (4), 2012; 21-23**

Вж. по-горе.

- 3. Koleva K, Marchev St, Nikolov R, Todorova L, Surcheva S, Vlaskovska M. Experimental and regulatory studies on adverse effects of some antidepressants in elderly; 14th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) 2019 Stockholm; European Journal of Clinical Pharmacology (2019) 75 (Suppl 1):S72**

Elderly population will continue to be the fastest growing age group in the next years and represent the largest user of medications, which commonly include antidepressants and analgesics. At the same time, the elderly are more prone to develop adverse drug effects such as serotonin syndrome (SS), a typical side effect of some antidepressants.

It was found that fluoxetine and tranylcypromine significantly increased the body temperature of the rats. Pre-treatment with risperidone resulted in a dose-dependent alleviation of hyperthermia thus confirming the role of 5-HT₂ receptors. Studies of SPC of antidepressants revealed that there is a lack of information for the elderly population mainly in nationally authorized antidepressants before 2007.

Основните научни приноси от цялостната работа на кандидата се свеждат до:

- Установяване ролята и мястото на антиепилептиците в лечението на диабетната полиневропатия
- Установяване на указания за фармакотерапевтичните подходи при пациентите над 65 години за различни клинични състояния
- Инициране на процедури за цялостна хармонизация на досието/информацията за продуктите, включваща кратка характеристика на продукта и листовка за пациента по отношение приложението им старческата възраст (дозировка, необходимост от промени в дозата, дозовия интервал в зависимост от кинетиката на активните вещества в популацията пациенти над 65 години)

Допълнително, кандидатът работи активно като член на Комитета за редки лекарства (COMP) към Европейската агенция по лекарствата, като ежесечно изготвя доклади по подадени заявления и документация за признаване статут на лекарство-сирак на различни молекули. Тъй като цялата документация по работата на този комитет е с висока степен на конфиденциалност, същите не могат да бъдат посочени публично.

Решенията на Комитета са публикувани на интернет-страницата на ЕМА: [Medicines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines)

В решенията не се посочват имената на експертите-оценители. По време на оценката се обръща основно внимание на резултатите от неклинични проучвания *in vitro* и *in vivo* при (валидни) модели на животни и ранни резултати от клинични проучвания при пациенти.