

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ**  
**„ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН“**

---

Александър Георгиев Златанов

Тема:

**ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ И**  
**ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПОДХОДА ПРИ БОЛЕСТТА МАЛАРИЯ**  
**В БЪЛГАРИЯ**

*Дисертационен труд*  
*за придобиване на образователна и научна степен “Доктор” по специалност*  
*„Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията”*

Научен ръководител:

Проф. Антония Янакиева, д.м.

гр. София  
2023 г.

## Съдържание:

<b>ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>Глава I: Литературен обзор</b> .....	7
1.1 Историческа справка за болестта.....	7
1.2 История на откриването на маларийните паразити.....	17
1.3 Разбирания за болестта малария в наши дни .....	30
1.4 Епидемиология и разпространение на маларията.....	32
1.5 Превенция и профилактика на болестта.....	34
1.6 Еволюция на лечението при болестта малария.....	36
1.7 Ваксиниране против Малария и доставка на лекарства за лечение на Малария в България.....	46
1.8 Законодателство в областта на ОЗТ .....	48
1.9 Приложение на ОЗТ в България .....	55
1.10 Дефиниция и цел на ОЗТ .....	58
<b>Глава II: Цел, задачи и методология</b> .....	63
<b>Глава III: Анализ на резултатите от проведеното проучване</b> .....	65
<b>Глава IV: Изводи</b> .....	124
<b>Глава V: Препоръки</b> .....	127
<b>Глава VI: Приноси</b> .....	129
<b>Заключение</b> .....	130
<b>Използвана литература</b> .....	133
<b>Приложения:</b> .....	147

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БВП – Брутен вътрешен продукт

ГПДМ - Глобален план за действие при малария

ДДТ - дихлордифенилтрихлоретан

ЕК – Европейска комисия

ЕС – Европейски съюз

ЗЛПХМ - Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина

ИАЛ – Изпълнителна агенция по лекарствата

ЛП – Лекарствен продукт

МЗ – Министерство на здравеопазването

МКБ – Международна класификация на болестите

НЗОК - Национална здравноосигурителна каса

НСЦРЛП - Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти

ОБН – Остра бъбречна недостатъчност

ОЗТ – Оценка на здравните технологии

ОТС - лекарствата без лекарско предписание

ПЛС – Позитивен лекарствен списък

ПРУ - Притежателите на разрешителното за употреба

РЗИ – Регионална здравна инспекция

САЩ – Съединени американски щати

СЗО - Световна здравна организация

СОП – Стандартна оперативна процедура

MEF - MEFLOQUINE

CHL - CHLOROQUINE

P - PROGUANIL

DOX - DOXYCYCLINE

SP - SULFADOXINE + PYRIMETHAMINE

MAL - MALARONE (ATOVAQUONE + PROGUANIL)

КХП - Кратка характеристика на продукта

ДП – Директни плащания

## ***„Malaria has long been a devastating and life-threatening global epidemic disease in human history.“***

*„Маларията отдавна е опустошителна и животозастрашаваща глобална епидемична болест в човешката история.“*

**Prof. Tu Youyou** (проф. Тю Юяю)– Нобелов лауреат за физиология и медицина през 2015 г., удостоена с наградата “за нейните открития относно нова терапия срещу малария”

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Маларията е една от най-разпространените заразни болести, известна още от дълбока древност. Тя е най-значимата тропическа болест, причиняваща висока смъртност. Под една или друга форма, тя е заразявала и засягала предците ни много преди произхода на съвременния човек. По време на нашата неотдавнашна еволюция, влиянието на маларийния паразит вероятно е било по-голямо от това на всеки друг инфекциозен агент. В дисертационния труд е направен преглед на текущото бреме на маларията по света и са обсъдени съвременните подходи и здравни технологии за нейното лечение и управление.

Само като следваме или се опитваме да анализираме маларията през нейната еволюция и история, можем да разберем нейния характер и така да бъдем по-добре подготвени за нашето бъдещо управление на това древно заболяване. Маларията е много стара болест и препратки към това, че тя е била почти сигурно налична през древността, може да бъдат намерени в много запазени до наши дни епистолярни източници: китайски документ, датиран от 2700 г. пр. н. е., глинени плочици (клиновидното писмо) от Месопотамия от 2000 г. пр. н. е., египетски папириси от 1570 г. пр. н. е. и Хиндуистични текстове още от 6 век пр. н. е. Всички те се смятат, че са първите писмени доказателства, които описват симптоми специфични за маларията.

Според официалната позиция на Министерство на здравеопазването в България, базираща се на данни на Световната здравна организация (СЗО), маларията е заразната болест, която се определя като най-масова по броя на заразените в световен мащаб. **Тя представлява сериозен здравен проблем в над 100 страни, територията на които се населява от около 2,4 милиарда души (това представлява 40% от населението на земята).** По изчисления на СЗО през 2021 г. повече от 247 милиона души са заразени с малария и в резултат 568 000 са починали. През 2019 г. близо 4 от 5 смъртни случая са били на деца под 5-годишна възраст. Смъртността от малария е намаляла наполовина между 2000 г. и 2015 г. от 30,1 на 100 000 застрашено население до 15,0 на 100 000; след това тя продължава да намалява, достигайки 14,0 на 100 000 през 2019 г. През 2020 г. коефициентът на смъртност обаче се е увеличил до около 15,1 на 100 000 население в риск, преди леко да намалее до 14,8 през 2021 г.

“След значителното ограничаване на маларията в средата на миналия век, в почти всички страни от Европейския регион на Световната здравна организация, в края на 20-ти век започва един нов подем на тази паразитоза. Наблюдават се и процеси на избухване на епидемии в редица страни от Централна Азия, Кавказ и в съседна Турция. Увеличават се и привнесените в Европа нови случаи идващи от ендемични за маларията региони и страни.

За периода 1998-2007 г., внесените случаи са 125 330, от които 561 са завършили летално. През същия период в Европейския регион на СЗО официално са регистрирани 421 470 автохтонни случаи на малария.” (1).

Понастоящем се приема, че заболяването е заплаха за около 3,2 милиарда души в близо 100 страни и области по света. С цел ограничаване разпространението на горесцитираната паразитоза, СЗО разработва и приема „Глобална маларийна програма“, която е обновена през 2021 г., и съгласно която до 2030 г. маларията в ендемичните страни на Европейския регион следва да бъде елиминирана, както и да не се допусне възстановяването на местното ѝ предаване в страните, в които е ликвидирана. Програмата се състои от три основни стълба, по които активно се работи:

- Осигуряване на достъп до профилактика, диагностика и лечение на маларията като част от универсалното здравно покритие на гражданите.
- Ускоряване на усилията за елиминиране и постигане на статут на „свободна от малария зона“\* (2).
- Превръщане на наблюдението на болестта маларията в ключов приоритет за действие от страна на правителствата.

\* Свободна от малария зона – Държави/зони, които са постигнали поне 3 последователни години нула местни случаи, имат право да кандидатстват за сертификата на СЗО за статут на свободна от малария.

В България постоянно се диагностицират случаи на малария, внесени от ендемични страни. За периода 1966 – 2008 г. техният брой възлиза на 2934 души, от които 15 са завършили летално. Географското разположение на България на Балканския полуостров, близостта ѝ със Средиземно море, Азия и Африка и глобалното затопляне на климата, наред с интензивната миграция на бежанци към нашата страна предоставят реални условия и възможности за пренасяне и риск от местно разпространение на някои ендемични тропически и други паразитни болести (3)(4). Перспективата паразитните болести да изчезват при по-добро жизнено равнище и битова култура на населението е теоретична и понастоящем нереалистична (5).

Наред с местните паразитни болести, някои от които са значително разпространени (напр. ентеробиоза, гиардиоза, ехинококоза, трихинелоза), относителният дял на внасяните от чужбина паразитози нараства (напр. малария, лайшманиози, чревни паразитози) (6). Понастоящем те представляват проблем за нас в две основни направления: клинично-терапевтични последствия за болните и безсимптомни паразитоносители и епидемиологични последствия за населението в страната (5).

За периода 1998 – 2017 г. имаме сравнително малко болни в нашата страна, техният брой възлиза на 226 български и чуждестранни граждани, като 3 от случаите на заразяване са завършили летално (7).

На 30 януари 2020 г. СЗО обяви спешна извънредна ситуация за общественото здраве от международно значение, свързана с разпространението на коронавирусна инфекция, наречена по-късно COVID-19. На 11 март поради силното разпространение на COVID-19 и след оценка на обстановката ситуацията бе определена като „пандемична“. Ситуацията, възникнала с появата на коронавируса, беше невиждана досега в такива мащаби. Това

наложи въвеждането на нови мерки в световен мащаб, което постави под изключителен натиск капацитета на здравните системи.

Предизвикателствата на пандемията от COVID-19 създадоха безпрецедентно внимание по Света и в рамките на Европейския съюз (ЕС). Всички страни се обединиха около тезата, че са необходими действия и сътрудничество, което да надхвърли традиционната рамка на действия. Трансграничният характер на кризата показва необходимостта от търсенето на общи решения за координирани действия и прилагането на по-структурирана и всеобхватна политика в рамките на Общността за предотвратяването на всякакви инфекциозни заболявания.

Възникващите пандемии налагат решения за справяне с тях, както и да се търсят и налагат и на национално ниво. До настоящия момент в България не е имало сериозен пик на заболели от малария, но със своето географско положение тя попада в рисковите страни това да се случи. За да бъде максимално подготвена здравната ни система за този потенциален натиск е необходимо да има направена оценка на здравните технологии на всички алтернативи за лечение и профилактика на болестта с цел вземане на най-правилните решения за потенциални действия от здравните политици.

# Глава I: Литературен обзор

## 1.1 Историческа справка за болестта

Съвременното определение за малария е: „*остро протичащо протозойно заболяване, характеризиращо се с пристъпи на треска и висока температура, периодично с повтарящи се през определен период от време (в зависимост от причинителя), анемия и хепатоспленомегалия*“ (8). Причинители на маларията са едноклетъчни паразити от род *Plasmodium*, семейство *Plasmodiidae*, клас *Sporozoa*, разред *Haemosporidia*, тип *Sporozoa* (*Apicomplexa*). При човека заболяване предизвикват основно 4 вида плазмодии:

- *Plasmodium vivax* (Grassi et Feletti, 1890) – причинява *Malaria tertiana* (*vivax malaria*, т.нар. „тридневна малария“),
- *Plasmodium ovale* (J. Stephens, 1922) – причинява *Malaria ovale* (*ovale malaria*, т.нар. „тридневна малария“),
- *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897) – причинява *Falciparum malaria*/*Malaria tropica* (т.нар. „тропическа малария“),
- *Plasmodium malarie* (A. Laveran, 1881) – причинява *Malaria Malariae*/*Malaria quartana* (т.нар. „четиридневна малария“).

Историческият преглед на развитието на знанията за болестта е пряко свързан с разбирането на причината за характерните симптоми на нейното протичане и анализирането на писмените доказателства за наличието и предаването на плазмодиите, които я причиняват.

### Маларията през праисторията

Първите доказателства за маларийни паразити са открити при комари, запазени в кехлибар от Палеогеновия период, които са датирани, че са на възраст приблизително около 30 милиона години (9).



фиг. 1 Балтийски кехлибар със запазени комари, пренасящи малария (снимка: Wikipedia)

Учените предполагат, че маларията, като болест при човека, вероятно произхожда от Африка. Маларийни протозои се срещат в различни животински видове: примати, гризачи, птици и влечуги. Хората най-вероятно първоначално са се заразили с *Plasmodium falciparum*, като това е станало от горили (10). В научната литература, съществуват данни и за друг малариен вид плазмодий - *Plasmodium vivax*, който също се среща като зараза при човешкия вид, и вероятно и той произхожда от африкански горили и шимпанзета (11).

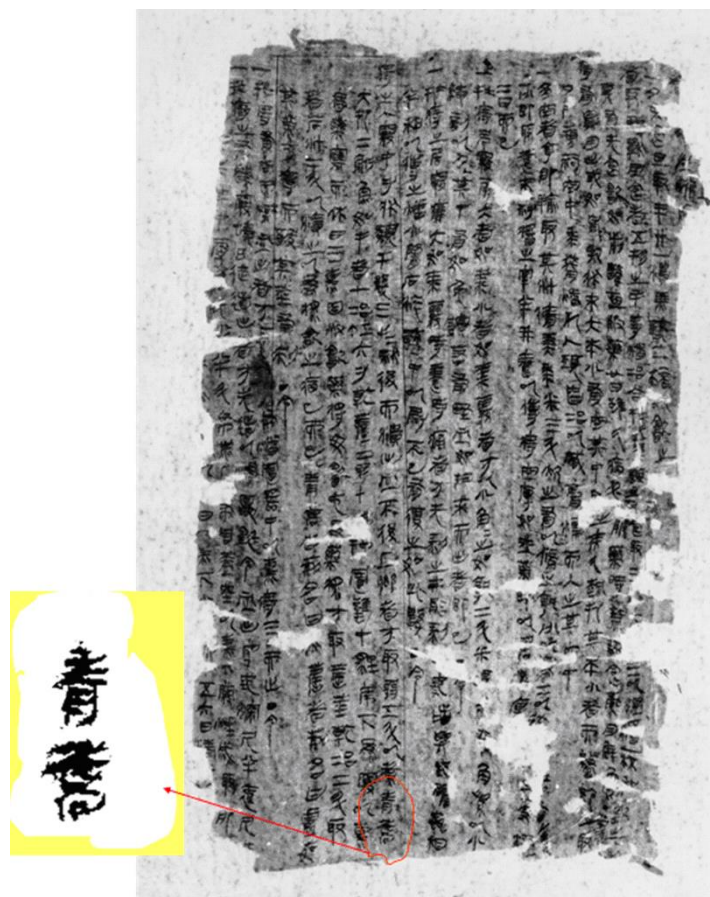
В края на каменната епоха, маларията започва да оказва голямо влияние върху оцеляването на човека, съвпадайки с началото на земеделието по време на неолита (12). Въз основа на изследвания на митохондриалния геном на самия паразит, D. Joy (Д. Джой) и кол. заключават, че въпреки че произходът му е от много отдавна (може би 50 000-100 000 пр. н. е.), внезапно увеличение на неговата численост се наблюдава едва преди около 10 000 години, когато хората започват да се занимават активно със земеделие (13).

### Маларията през древността

Древните гърци, като например Омир (Homer) около 850 г. пр. н. е., Емпедокъл от Агригент (Empedocles of Agrigentum) около 550 г. пр. н. е. и Хипократ (Hippocrates) около 400 г. пр. н. е., са били добре запознати с характеристиките на влошеното здраве, причинено от маларийните трески и увеличените далаци, наблюдавани при хората, живеещи в блатисти места (14).

Китайският писмен документ Хуангди Нейджинг (Huangdi Neijing) (в превод „Вътрешният канон на жълтия император“), датиращ от периода между 300 - 200 г. пр. н. е., включва описание на многократни необичайни трески, съпътствани с уголемяване на слезката и предизвикващи настъпването на епидемии. В този документ се дава и информация за методи за диагностициране на маларията и други болести, чрез измерване на пулса. Посочва се като причина за развитие на различни болести включително и малария и липсата на хармония между енергиите Ян и Ин. Набляга се и на китайската традиционна медицина – лечение на малария чрез акупунктура (15).

Друг древен китайски писмен документ, открит в гробниците на Мауангдуи (Mawangdui), който описва лечението на различни болести, е Ушиер бингфанг (Wushi'er bingfang). Наименованието му на български се превежда като „Рецепти за 52 вида болести“. В него има информация, че около 168 г. пр. н. е. е използван билковият лек Цинг-хао (Qing-hao - 青蒿), в състава на който влиза лечебното растение Сладък пелин (*Artemisia annua*). Той е започнал да се употребява в Китай първоначално за лечение на женски хемороиди, но впоследствие се установява неговата ефикасност при малария. Лекарството Цинг-хао е препоръчано за първи път при епизоди на остра периодична треска от популярния китайски лечител Ге Хонг (Ge Hong).



фиг. 2 Първо споменаване на Цинг-хао в документа Ушиер бингфанг (източник: Интернет)

Други ефективни лечения са описани в китайския ръкопис от 4-ти век Зоу бей джи фанг (Zhou hou bei ji fang), който се превежда като „Спешни предписания, съхранявани в нечий ръкав“. Една от препоръките му била да се накиснат свежи растения от билката Сладък пелин в студена вода. След известно време се взима полученият екстракт, който има изразен горчив вкус и без допълнителна обработка се изпива (16).

Месопотамия е разположена между реките Ефрат и Тигър. Там са се развили няколко цивилизации, включително шумерската и вавилонската. Глинени плочици с клинопис от около 2000 г. пр. н. е. са открити в кралската библиотека на Ашур Банапли (Ashur Banapli), където се споменават смъртоносни, периодични трески, предполагащи именно заболяването малария. Тези плочици разказват приказка за боговете, разгневени от действията на човечеството. За да го накажат, боговете проклинали човека със суша, глад и „болест от периодични трески“ (17).



фиг. 3 Клиновидно писмо (източник: Интернет)

В древния вавилонски град Суза (около 600 г. пр. н. е.), археолозите са открили обект, посветен на вавилонския бог Нергал, известен като „бог на болестта и смъртта“, който е символизиран като летящо насекомо (18). С блатните си земи, Месопотамия е бил идеална среда за предаване на малария. Древните писания и символи от тази географска област отразяват осъзнаване на заплахата за живота в тези маларийни райони.

#### Индийска времева линия на маларията

В хиндуистката митология, Бога на смъртта е великият учител Шива. Маларията се възприема като негово оръжие за настъпване на апокалипсиса. Ведическата литература (3500 - 2800 г. пр. н. р.) и Брахманическата такава (2800-1900 г. пр. н. е.) описват много видове трески, които могат да бъдат причислени към типа на маларийните. Античният човек страда от всякакъв вид трески към разгневените божества, злите духове, демоните и черната магия. Индийското наследство продължава своята сага още от периода на Дханвантари (Dhanvantari) през 800 г. пр. н. е. При него се твърди, че ухапванията от комари могат да причинят заболявания като треска и треперене, които са симптоми на малария. По-късно през 300 г. пр. н. е. Чарака Самхита (Charaka Samhita) класифицира треските на пет различни вида категории.

През 500-та г. пр. н. е. в Древна Индия, хирург на име Сушрута (Sushruta) написал медицинска книга, наречена Сушрута Санзхита (Sushruta Sanzhita) (19). В нея той описал симптомите на маларията и нейния цикъл - треска и втрисане. Той правилно предположил, че ухапването на "определени насекоми" води до малария, но този факт е изгубен за науката до към края на 17 век (19).

#### Египетска времева линия на маларията

Маларията е ендемична болест и за Древния Египет. Това се свързва с близостта му до долината на река Нил и наводненията от нея и притоците ѝ, което е създавало перфектни условия за формирането на места за размножаване на комари. Достигнали до наше време писмени доказателства, датирани около 1325 г. пр. н. е., показват, че Древните египтяни са писали за маларията или както те са я наричали „блатна треска“, в множество различни свои документи за лекарства и магии.

Съществуват доказателства, че фараонът Снеферу (Sneferu), основателят на четвъртата династия на Египет, който е царувал от около 2613 - 2589 г. пр. н. е. е използвал

мрежи за леглото си като защита срещу летящите насекоми. Клеопатра VII, последният фараон на Древен Египет, по същия начин е спяла под мрежа против комари, за да се предпази от евентуално заразяване с малария (20).

Макар и да няма точно описание на маларията в старинните Египетски папируси, в тях все пак се споменава за характерни за болестта симптоми, като висока температура, втрисане и увеличен далак. В Папируса на Еберс е написана информация за извлеченото масло от Балтиново дървото, като средство против комари (21). В друг древен египетски медицински текст в Хирургичния папирус на Едвин Смит, появяващата се „годишна чума“ се приписва на сезонните епидемии от малария по време на периоди на годишно наводнение на река Нил (22).

Древногръцкият историк Херодот пише, че на строителите на египетските пирамиди (около 2700 - 1700 пр. н. е.) са били давани големи количества чесън, вероятно за да ги предпазят от малария (23). Научни доказателства сочат, че преди 3330 години фараонът Тутанкамон най-вероятно е починал от малария (24).

В свое проучване, учени от Академичната обучаваща болница в Мюнхен-Богенхаузен (Academic Teaching Hospital München-Bogenhausen) откриват, че две египетски мумии балсамирани преди около 4000 години, предоставят ясни доказателства за най-ранните известни случаи на малария по света. Използвайки специални техники от молекулярната биология, като амплификация на ДНК и секвенция на гени, изследователите са идентифицирали древна ДНК, специфична за маларийния паразит *Plasmodium falciparum* в тъкани от двете мумии (25).

#### Гръцка времева линия на маларията

Предвид несигурността, породена от съвременните научни изследвания за молекулярната еволюция на маларията, все още си струва да се обмисли алтернативният начин за изследване на ранната история на човешката малария, а именно да се работи от настоящето, доколкото е възможно, като се използват доказателствата на исторически документални източници и археологически материали. Много е вероятно всички видове човешка малария (болест, зависима от температурата) и техните векторни комари да са отсъствали от Европа през четвъртичните ледникови епохи. Въпреки това в древната литература има много споменавания за периодични трески така характерни за маларията, като напр. произведенията на корпуса на Хипократ (*Hippocratic Corpus*) в Древна Гърция през четвърти и пети век пр. н. е., в древните индийски текстове (трудни за датирание) и в китайската литература от първото хилядолетие пр. н. е. В тези сведения не оставят никакво съмнение за тази доброкачествена Терцианска треска (причинена от *P. vivax*) и квартална треска (причинени от *P. malariae*), че са били ендемични в Стария свят от Гърция до Индия и Китай 500 пр. н. е. Очевидно тези видове човешка малария са пристигнали в Гърция може би във времето между края на последната ледникова епоха и 500 г. пр. н. е. (26).

Неотдавнашното изследване за разпространението на малария в Древна Гърция повдига въпроса дали болестта е един от факторите на промяната, с национален характер след 400 пр. н. е. Без определено формулиране на всяка теория, би трябвало да се обърне внимание на следните факти:

(1) Записките и писанията на Хипократ показват, че уголемяването на далака е много по-често през 4 век пр. н. е., макар че това е симптом и на други заболявания, уголемяването на далака едва ли би било така видна характеристика в тези останали до наши дни писмени документи, освен ако тя се прояви, като подчертана характеристика на маларийни заболявания. В много случаи това е така и определено се свързва с ареалите около блатистите места;

(2) В трудовете на Хипократ обаче няма реални доказателства, че маларията е съществувала в Атика (27).

Заслуга на Хипократ е, че е оценил връзката на маларията през лятото/есента, в блата извън Атина и наличието на спленомегалия. Той описал „маларийния пароксизъм“ (втрисане → треска → изпотяване → обостряне) и периодичността на маларийните паразити. От научните му текстове за малария се вижда, че *P. vivax* и *P. malarie* са били преобладаващите видове. *P. falciparum* може да бъде разпознат по неговата интензивност, усложнения и леталност, но по това време не е бил често срещан. На практика се оказва обаче, че други болести, а не маларията, са имали пагубно въздействие върху населението в Древна Гърция (28).

Гръцкият поет Омир (750 г. пр. н. е.) споменава маларията в своето литературно произведение „Илиада“, а Аристофан (445-385 г. пр. н. е.) говори за болестта в пиесата „Осите“ (29).

### Маларията в Римската империя

Терминът „Римска треска“ се отнася до особено смъртоносен вид малария, който засяга Римската Кампания (Roman Campagna) и град Рим през различни епохи в неговата история. В древен Рим робите и градските бедни хора са били най-уязвими към болестта, тъй като заможните са могли да избягат в селските си имоти през лятото и есента, когато рискът от инфекция е бил най-голям. Не е изненадващо, че първото регистрирано въстание на роби в римската история е било в Понтийските блата през 198 г. пр. н. е. Има също много исторически препратки, че маларията е причинявала тежки физически и психически увреди в цялата Римска империя, особено в големите градове и армейски лагери в ниско разположени райони, когато войските били събрани вкупом през зимата. Например крепостта Carnutum на р. Дунав е била заобиколена от влажни зони и е имала лоша репутация за възникване на много болести, включително малария. Дори войските на Императора Каракала<sup>1</sup> (на латински: Marcus Aurelius Severus Antoninus Augustus) са били засегнати от маларийни трески по време на инвазията в Каледония през 208 г. сл. н. е. В разцвета на Римската империя са изградени дренажни системи, които премахват маларията от провинция Кампания разположена около Рим (30).

Предполага се, че многото описани лекарства за намаляване на уголемения далак, налични в книгата Материя медика (De Materia Medica) на Педаний Диоскорид (Pedanius Dioscorides), написана около 50 – 70 г. пр. н. е., са били в отговор на хроничната малария разпространена в Римската империя (31).

---

<sup>1</sup> прякора Каракала идва от качулатите туники „Caracalla“ (вид ямурлук), каквато самия императора носел и ги раздавал на народа.

Епидемия от римска треска през пети век след Христа може би е допринесла дори за падането на Римската империя (32).

През 835 г. празникът на Хелуин е преместен от май за ноември по заповед на папа Григорий IV, обяснено с *„практически основания, че през лятото Рим не можеше да побере големия брой поклонници, които се стичаха към него“*, и може би поради съображения за общественото здраве по отношение на Римската треска, която отнела живота на няколко души поклонници през знойните лета в региона.

### Маларията по време на Новата ера. Средновековие и Европейски Ренесанс

През Средновековието лечението на малария (и други заболявания) включва кръвопускане, предизвикване на повръщане, ампутации на крайници и трепаниране. Някои учени се насочват към магьосничеството и астрологията. Лекари и хирурзи, както и народни лечители, прилагат неефективно и често смъртоносни билки - Беладона, например (33).

Европейският Ренесанс е историческият период, в който изследваната от нас болест придобива своето наименование. Всеобщо е разпространено схващането, че думата “малария” произлиза от италиански език *mal'aria* и означава „лош (развален) въздух“, макар че има и учени, които смятат това за спорно (34). Може би първоизточника на идеята за това название идва от древните римляни, които смятат, че то произлиза от ужасните изпарения от блатата. Коренът на думата малария идва от теорията на миазмата, както е описано от историка и управленец Леонардо Бруни (Leonardo Bruni) в неговата книга Истории от книгата за Флоренция (*Historiarum Florentini populi libri*) издадена през XII в., който се смята за първия голям писмен пример за ренесансова историческа документация (35).

Крайбрежните равнини на Южна Италия се оказват от международно значение за разпространението на маларията през шестнадесети век. Приблизително по същото време, в крайбрежните блата на Англия, смъртността от „блатна треска“ или „терцианска мохала“ (чрез френски от средновековна латинска остра треска (*acuta febris*) е сравнима с тази в Африка на юг от Сахара. Поетът и драматург Уилям Шекспир (William Shakespeare) е роден в началото на един особено студен период, който климатолозите наричат „Малка Ледникова епоха“ (Little Ice Age), но той бил достатъчно наясно с опустошенията на болестта маларията, за да ги спомене в осем от своите пиеси (36).

Медицински бележки и древни доклади за аутопсии твърдят, че маларийни трески са причинили смъртта на четирима членове на видното семейство Медичи във Флоренция (37). Тези твърдения са потвърдени и с по-съвременни методи.

В европейската и руската литература от средновековния топъл период има чести описания на терциански и кварталнови трески. Данте (Dante) през 13-ти век написва *„този, който изтръпва от квартана“*, докато Чаусър (Chaucer) през 14-ти век пише *„трябва да изпитвате болката на квартана или някаква мъгла, която може да ви е проклятие“*; в Англия маларията се описва като мъгла до 19-ти век. През 16-ти век много английски блата са известни като нездравословни и трябва да се избягват от пътуващите. Например, топографът Джон Норден (John Norden) страда от *„най-жестоката кварталнова треска“*, когато посещава крайбрежието на Есекс през 1590-та година (38). Някои лекари от този период предоставят подробни наблюдения на болестта. Д-р Уилям Харви (Dr. William

Harvey) е световно най-известен с описанието си на кръвообращението през 1628 г., но той също така изготвя трактат, съдържащ подробни клинични записки на пред- и пост- смъртни особености на маларийните трески. Тези наблюдения включват описание на възпрепятствано кръвообращение, което обикновено се наблюдава при инфекция с *П. фалципарум* (*P. falciparum*) и най-често се наблюдава при церебрална малария (39).

Съществуват някои спорове дали маларията във Великобритания се дължи на *П. вивакс* (*P. vivax*) или *П. фалципарум* (*P. falciparum*). И двата вида причиняват третични трески, но *П. вивакс* (*P. vivax*) може да се задържи в черния дроб в продължение на много години като спящ хипонозит, с възможност да се активира отново и да причини рецидиви. Тази устойчивост би подобрила оцеляването на *П. вивакс* (*P. vivax*) при по-студен климат, където е изложен на дълги зими и студено лято. Терциански трески, дължащи се на малария на *П. вивакс* (*P. vivax*) са описани като доброкачествени, тъй като инфекцията с *П. вивакс* (*P. vivax*) рядко е основна причина за смърт, за разлика от *П. фалципарум* (*P. falciparum*) (40).

Въпреки много високата смъртност в английските блатисти зони, историята показва че ендемичните проблеми са били далеч по-малки. Това, заедно с наблюденията на У.Харви (*W. Harvey*), предполага, че *P. falciparum* може да е присъствал в Англия през 18 и 19 век. От друга страна, също толкова възможно е и много високата смъртността, причинена от блатни трески, които се дължат на особено вирулентен щам на *П. вивакс* (*P. vivax*) (36).

Независимо, че има несигурност относно инфекцията с *П. фалципарум* (*P. falciparum*) в Англия, има ясни доказателства за наличието на *П. фалципарум* (*P. falciparum*) инфекции на европейския континент след Първата световна война.

През 20-те години на миналия век в Русия и Полша се наблюдава висока смъртност в резултат на епидемиите от *П. фалципарум* (*P. falciparum*) предавани от европейски щамове комари. Въпреки че европейските комари не действат като вектор за съвременни тропически щамове на *П. фалципарум* (*P. falciparum*) при лабораторни условия, които не отразяват непременно полеви условия по това време. Хулден и кол. (*Huldén et al.*) съобщава също, че във Финландия и Холандия комарите са оцелели в топли конюшни и къщи и са били в състояние да заразят хората през цялата зима (41). Има добри доказателства, че *П. фалципарум* (*P. falciparum*), *П. вивакс* (*P. vivax*) и вероятно *П. маларие* (*P. malariae*) са били пренесени в Новия свят от европейците през 15 век (42). Първоначално на Карибите и части от Централна и Южна част Америка са били силно засегнати. Впоследствие, от средата на 19-ти век, довеждането на голям брой африкански роби в южните щати на Америка са довели до това, че маларията станала стабилно установена и там. След това се е разпространила по-целия континент с европейските заселници и техните роби и това е имало важна роля в поражението на британците в Американската война за независимост. Наистина, решителността на британците, които желали да контролират вредителския юг, вероятно им коства войната като войските им са небоеспособни поради заболяване от малария. Сред най-засегнатите биват 71-ви (планински) полк, с две трети на офицерите и хората, включително командира, станали негодни за служба от треска и страдание. Опустошението на този полк е важен фактор за загубата на британците в битката при Йорктаун и крайното им поражение във войната (43).

## Историческа справка за болестта в България

В България заболяването е описано още от кадиите в Османската империя. Епохата на Възраждането бележи първите наченки на по-конкретна медицинска информация на български език, в това число и за инфекциозни болести. В няколко книги, излезли от печат по това време, се обсъждат и аспекти на тези заболявания: „Селският лекар“ на д-р Иван Богоров, „Панепистемия“ на Захарий Княжевски и др. Най-разпространени болести тогава са били: „блатната треска“ (маларията), чревните инфекции, тифовете, скарлатината, дифтерията, както и ред особено опасни инфекции, като чумата, вариолата, петнистия тиф и др. (44).

В миналото маларията в България е била една от най-тежките социални болести, известна като „тракийски любимец“ (45). Тя е била ендемична от древни времена в нашата страна. Широко разпространена в миналото в райони, разположени в долините на големите реки, техните притоци, по Черноморието както и Петричкия край. Причината за това са блатата, които по това време са част от пейзажа в изброените местности.

През 1910 година правителството на Царство България издава официално първия „Правилник за борба с маларията“ и бележи началото на организираната борба срещу маларията. В засегнатите селища се раздава безплатен хинин, както и други облекчаващи симптомите на болестта лекарства.

През 1919 г. в България е приет специален закон за борба с маларията, тъй като жертвите на заразата не намаляват особено след взетите преди 9 години мерки. Създава се специален орган към дирекцията на народното здраве, който държи монопол върху разпространението на хинин. Инспекторатът е отговорен и за изтребление на комарите - приносители на болестта (46).

През 20-те години на миналия век започва да се внася от Италия тропическата рибка гамбузия, за която се знае, че се храни с ларвите на жилещите насекоми. Гамбузията е близък роднина на декоративната гупа, но е по-издръжлива на промени в климата. За родина на полезното животно се счита Южна Америка. За първи път е пуснато в Бургаското езеро, където може да се срещне и до днес. През 1928 г. в гр. Бургас е създаден специален Институт за контрол и провеждане на лечебни противомаларийни мерки, а през 1930 г. в гр. Петрич, с помощта на Фондация Рокфелер, е построена Експериментална антимальарийна станция (47). Най-високата честота за болестта в България е регистрирана през 1946 г. - 144632 случая (2066%) (48).

Според научна публикация през 1947 г. от К. Марков и кол., годишно над 200 000 души са се разболявали от малария и между 200 и 300 души умирали след 1944 г. Министерството на здравеопазването създава отдел за борба с маларията. През 1948 г. страната започва своята кампания за изкореняване на маларията, в съответствие с програмата за ликвидирането ѝ на СЗО (47)(49). Тя включва контрол на комарите, откриване и лечение на случаи на малария и масово прилагане на лекарства. По това време в страната има два антимальарийни института - в Бургас и във Варна, и 37 антимальарийни станции (47). Министерството на общественото здраве разработва методически указания относно организирането на системна борба с маларията и по-специално:

1. провеждане на лечение за ограничаване на рецидивите при малария;
2. третиране с ДДТ (дихлордифенилтрихлоретан);

### 3. прилагане на лечебни практики (50).

През 1950 г. започва планирана борба с маларията с цел нейното изкореняване. Почти 20 години профилактичната мрежа във всички области на България работи по прилагането на Указ 2521 (издаден на 22 септември 1950 г.) за борба с маларията в нашата страна. През първата година от стартирането си програмата работи активно по изпълнението на инструкцията „Антималарийни изисквания за засяване на ориз и организиране на нови оризови полета“.

Развитието на санитарната мрежа в гр. Стара Загора започва на 1 януари 1950 г. Тогава е създадена Санитарно-епидемиологична служба. След излизането на Указа на Президиума на Народното събрание през 1951 г. Службата се трансформира в санитарно-епидемиологична станция. Има подробни инструкции относно: 1. избор на територия и провеждане на подробни проучвания; 2. Проектиране на напоителна система на оризови полета и извършване на строителните работи; 3. провеждане на антиларвални мерки в оризовите полета.

От 1 януари 1951 г. в Старозагорска област има 8 окръга, от които 4 - Нова Загора, Сливен, Ямбол и Тополовград - с висока ендемичност на малария. Областта на маларията на окръга обхваща 101 села, обявени за малария, с около 150 000 жители. Общо страдащите от малария са 4099 души и е проведено профилактично лечение (предсезонно) - 2336 души. През 1950 г. в Стара Загора за малария са тествани общо 193 117 души от 103 населени места. Положителни за малария са 621 (0,32%) лица. От тях заразени с *P. vivax* са 599 (96,46%), с *P. falciparum* - 21 (3,38%), при 1 човек са открити два вида маларийни паразити (50).

През 1950 г. работещите в района на Стара Загора в станциите за малария са: 4 лекари; 6 микроскописти; 8 работници-специалисти. Участващи в лечението и профилактиката на малария (хининари): лекари - 7; фелдшери - 4; акушерки - 3; хигиенист - 2; администратори - 34. През 1950 г. в Старозагорска област най -ниската минимална температура е регистрирана на 12 януари - 17.60<sup>0</sup>С, а най -високата максимална - 19 август - 36.50<sup>0</sup>С. Средната максимална температура през годината е била 16.20<sup>0</sup>С, а средната минимална - 7.50<sup>0</sup>С. Средната максимална температура през маларийния сезон е 23.80<sup>0</sup>С, а средната минимална - 13.60<sup>0</sup>С. Средната температура през маларийния сезон е 18.70<sup>0</sup>С. В областта на маларията на окръга се срещат четири вида маларични комари: *A. maculipennis*, *A. superpictus*, *A. pseudopictus*, *A. bifurcatus* (51).

По време Втората световна война много чести са заболяванията от малария, особено сред военните поделения в Беломорска Тракия и Егейска Македония, като броят на болните от тежка церебрална форма на болестта е голям (лично съобщение на В. Лолов). Вижте таблица 1.

Заболявания	1942 г.	1975 г.
Дифтерия	60.5	0.1
Полиомиелит	20.8	0

Кореман тиф	10.8	0.2
Петнист Тиф	2.4	0
Малария	943.6	0.5

табл. 1 Заболеваемост в България, за основните инфекциозни болести (на 100 000)

През 1965 г. СЗО обявява България като страна, в която маларията не е ендемично, местно, автохотонно заболяване. До сега у нас ежегодно се регистрират и лекуват болни с инпортирана (внесена) малария, чиито максимален брой е бил 417 през 1981 година, но през последните (2003-2018 г.) те са значително по-малко – 48. През 1995/1996 г. е бил регистриран местен взрив на тридневната малария (18 заболели лица) с възобновена трансмисия от вносни случаи в района на гр. Сандански (8).

В резултат на комплексните антималярийни дейности и усилия на правителството и обществените здравни организации през 1964 г. е постигнато изкореняване на маларията на цялата територия на страната. През юли 1965 г. България е сертифицирана от СЗО за липса на малария (49). От 1966 г. до 2014 г. има близо 3000 случая на малария от всички видове, внесени в България, което е довело до 16 смъртни случая (52)(53)(47)(49)(54). За първи път след ликвидирането на маларията през 1995-1996 г. някои случаи са диагностицирани в югоизточна България, близо до границата с Гърция и Република Северна Македония - 18 автохотонни случая на *Malaria tertiana* (триндневна малария) предизвикана от Плазмодиум вивакс (*P. vivax*) и нейния вектор обикновения малариен комар (*Anopheles maculipennis*). Най -вероятно произходът на паразитния носител на Плазмодиум вивакс (*P. Vivax*) идва от африкански имигранти, които са били в тази област през юни - юли 1995 г. на път за Гърция (48).

На 29 май 2015 г. България отбеляза 50 години от освобождаването от малария. Това е резултат от огромните усилия на няколко поколения здравни работници, които първо се борили с маларията, а след това успяват да запазят страната свободна от болестта. Министерството на здравеопазването на България, Националният център по инфекциозни и паразитни болести и Българското дружество по паразитология са домакините на това юбилейното събитие (49).

## 1.2 История на откриването на маларийните паразити

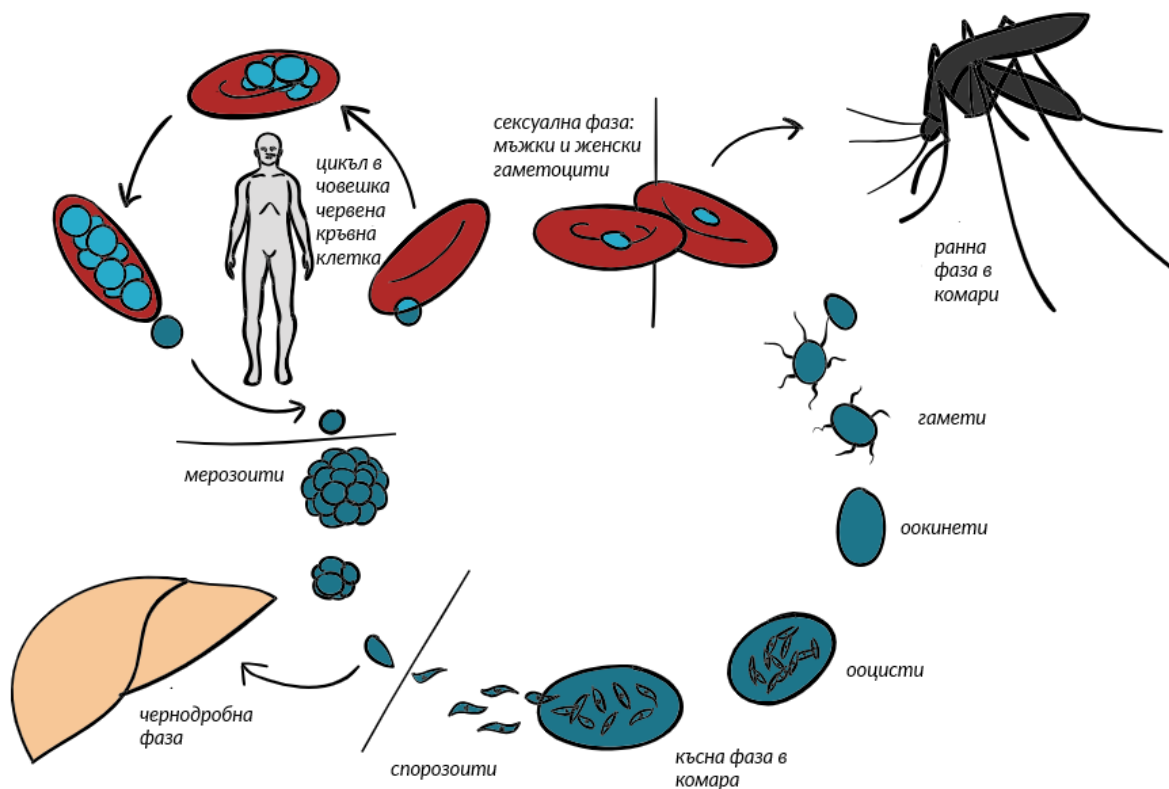
Откриването на бактериите е направено от Антони ван Льовенхук (*Antoni van Leeuwenhoek*) през 1676 г. Обвиняването на микроорганизмите, като причинители на инфекциозни заболявания и развитието на теорията за зародиша на инфекцията, е извършено от Луи Пастьор (*Louis Pasteur*) и Роберт Кох (*Robert Koch*) през 1878-1879 г. Търсенето на причината, защо маларията се засилва, станало възможно след научни изследвания и откриването на самите паразити от Чарлз Луис Алфонс Лаверан (*Charles Louis Alphonse Laveran*) през 1880 г. (55).

Предположението, че комарите са вектори, първо се формулира за птичата малария от Роналд Рос (*Ronald Ross*) през 1897 г. и няколко години след това за човешката малария от италианските учени Джовани Батиста Граси (*Giovanni Battista Grassi*), Амико Бинями (*Amico Bignami*), Джузепе Бастианели (*Giuseppe Bastianelli*), Анджело Чели (*Angelo Celli*),

Камило Голджи (Camillo Golgi) и Еторе Марчиафава (Ettore Marchiafava). Отлични описания на това заболяване по това време могат да бъдат открити от учените: Чели (Celli) (8), Стефънс (Stephens) (9), Скот (Scott) (10), Ръсел (Russell) (11), Фостър (Foster) (12), Гарнам (Garnham) (13)(14), Харисън (Harrison) (15), Брус-Чуат (Bruce-Chwatt) (16), Десовиц (Desowitz) (17), Макгрегър (McGregor) (18), Позър (Poser) & Бруин (Bruyn) (19) и Шлагенхауф (Schlagenhauf) (20).

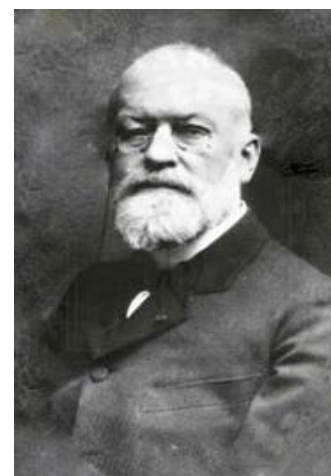
#### Цикъл на живот на маларийните паразити, Плазмодиум подвидове (Plasmodium spp.)

За да се разберат историческите събития е необходимо да се обобщи накратко настоящото състояние на знанието ни. Маларията се причинява от инфекция с пет вида Plasmodium, чиито жизнени цикли са много сходни (фиг. 4). Инфекцията започва, когато /1/ спорозоити, инфекциозни етапи, се инжектират от комари и се носят в тялото, докато не нахлуят в черния дроб и хепатоцитите, където /2/ те са подложени на фаза на неестествено умножение (екзоеритроцитна шизогония), водещи до производството на много неядрени мерозоити. Тези мерозоити се увеличават и излизат в кръвта и нахлуват в червените кръвни клетки, където /3/ те инициират втора фаза на асексуално умножение (еритроцитна шизогония), водещи до производството на около 8-16 мерозоита, които нахлуват в нови червени кръвни клетки. Този процес се повтаря почти неопределено и е отговорен за болестта малария. Тъй като инфекцията напредва, някои млади мерозоити се развиват в мъжки пол и женски гаметоцити, които циркулират в периферната кръв, докато не бъдат поети от женския анофелен комар, когато се храни. В комара гаметоцитите зрели в мъжки и женски гамети, възниква оплождане и се образува подвижен зигот (оокинет) в лумена на червата на комарите, в началото на процеса, известен като спорогония. Оокинетата прониква стената на червата и става очевиден ооцист, в който получава друга фаза на умножение, което води до образуване на спорозоити, които мигрират към слюнчените жлези на комари и се инжектират, когато комари се храни с нов гостоприемник.



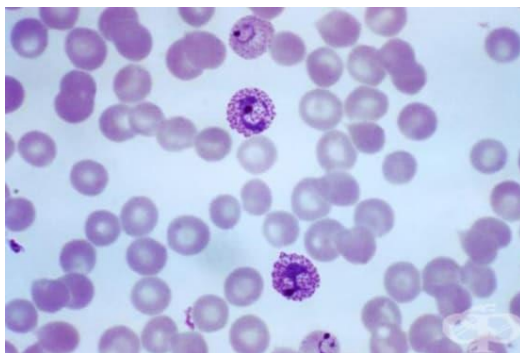
фиг. 4 Схема на жизнения цикъл на Плазмодиум подвидове (*Plasmodium spp.*) (източник: Интернет)

Историята започва с откриването на етапите в кръвта. Много учебници само заявяват, че “през 1880 г. Лаверан (*Laveran*) открива маларийни паразити” думи, които не дават на това откритие признанието, което то заслужава. За да се разбере фона на това откритие е необходимо да се върнем в историята назад към далечната 1870 г. Разкритията на Пастьор (*Pasteur*) и Кох (*Koch*) са били утежнени от търсенето на бактериална причина за много заболявания включително и малария. До 1879 г. теорията на миазмите върви в полза и на двете теории, които се борят дали отговорните микроорганизми са били предавани по въздух и чрез вдишване или с вода и поглъщане. Водещата теория е тази, предложена от италианския учен Корrado Томаси-Крудели (*Corrado Tommasi-Crudeli*) и немския виден микробиолог Теодор Албрехт Едуин Клеб (*Theodor Albrecht Edwin Klebs*), който е бил първият човек, видял бактериите отговорни за тиф и дифтерия. Томаси-Крудели (*Tommasi-Crudeli*) и Клеб (*Klebs*) твърдят, че са изолирали от водите на Понтийските мочурища, където маларията е преобладаваща, бактерия Бацилус маларие (*Bacillus malariae*). Култура от бактерията е инжектирана в зайци, тя причинила фебрилна инфекция, придружена от разширен далак и напомня на маларията (56). Шарл Луи Алфон Лаверан (*Charles Louis Alphonse Laveran*), неизвестен френски офицер от армията, работещ в Алжир, оспорил възприеманите теории гласящи “да се последва пигмента”. Основавайки се на известния факт, че далаците на пациентите, заразени с малария, съдържат пигмент, той започнал да търси такъв в прясната



кръв на пациентите. Първоначално го наблюдавал в левкоцитите и след това в или върху червените кръвни клетки. Лаверан наблягал преди всичко на анатомичната патология, за да разкрие "виновника" за маларията. Наблюдавайки две различни клинични ситуации, французинът открил в тях един постоянно присъстващ и набиващ се на очи елемент – в кръвта на починали от малария се забелязвали малки зърнени образувания с черна пигментация. Тези гранулки се появявали с различна честота в зависимост от случая. Лаверан заключил, че те би трябвало да са характерен за маларията елемент, и че произходът им трябвало да се търси в кръвта (57).

Медикът търпеливо направил още много експерименти със "свежи" кръвни проби, но не достигнал до нови резултати. В болницата в град Бон пък, чрез микроскопски изследвания, Шарл забелязал нещо друго: наличието на свободни или свързани към червените кръвни клетки сферични тела. Някои от тях били почти прозрачни и били трудни да се видят, други били съставени от тъмни зрънца. Пигментираните елементи имали форма на полумесец.



фиг. 5 Пигментни елементи на малария в кръв (източник: Интернет)

Голямото научно откритие се случва във военната болница в град Константин, рано сутринта на 6 ноември 1880 г. Изследвайки кръвта на пациент, който от 15 дни бил с треска, специалистът видял на върховете на пигментирано сферично телце нишкообразни елементи, които се движели активно и нарушавали "личното пространство" на червените кръвни клетки (58). Случайно, но и до голяма степен и благодарение на своята упоритост и търпеливост, Лаверан успял да "надникне" в процеса по отделяне на мъжкия гаметоцит – една от фазите в жизнения цикъл на маларийните паразити, която се осъществява в стомаха на комара, пренасящ заразата (59). Двигателната способност на тези организми незабавно убедила Шарл, че е открил агента, който причинява коварното заболяване, и че той бил от т. нар. вид паразити протозои (60).

През следващите години Лаверан продължил своята дейност в Алжир. През 1882 г. посетил Италия, където започнал да "издирва" новооткрития паразит във въздуха, пръста и водата на различни блата и мочурища. Търсенията му обаче завършили с неуспех, което го накарало да предположи, че "разбойникът" може и да се крие в телата на комарите, които били в изобилие във въпросните региони. През 1884 г. французинът не се поколебал да сподели хипотезата си в своя научен труд "Treatise on Marsh Fevers" и се опитал да я защити пред Международния конгрес по хигиена, който се провел в гр. Будапеща (61).

Въпреки авторитета, с който се ползвал, теориите му, като цяло, били приети със скептицизъм, особено в италианските академични среди, както и от последователите на Луи

Пастър, които си оставали привърженици на бактериалната причина за маларията. След като се върнал в Париж през 1884 г., Лаверан решил да докара нещата до край. Той поканил Пастър и му показал под микроскоп това, което сам е видял. Микроскопът никога не "лъжел" и Пастър бил напълно убеден, че колегата му е прав в твърденията си. Лаверан успял да убеди и водещите италиански малариолози по това време, включително Бинями (Bignami), Голджи (Golgi) и Марчияфава (Marchiafava), че причината за маларията е протозоа, а не от бактерия (23). Най-големият му триумф дошъл през същата година, когато той също убеждава в правотата си по-циничните микробиолози Чарлз Едуард Чембърленд (Charles Edouard Chamberland) и Пиер Пол Емил Рукс (Pierre Paul Émile Roux). В периода от 1885 г. до 1890 г. "паразитният" произход на маларийния агент щял да бъде допълнително разследван и най-накрая – признат.

Робърт Кох (Robert Koch), един от най-влиятелните микробиолози за времето си, обаче, остава скептичен до 1887 г. Въпреки това в някои кръгове теорията на миазмите продължавала и още през 1895 г. американецът Р. С. Нютон (R. C. Newton), поддръжник на Томази-Крудели (Tommasi-Crudeli), пише, че "Въздушен и воден транспорт на малария е доказан" (62).

Д-р Алфонс Лаверан (Dr. Alphonse Laveran) получава Нобелова награда за медицина за работата си върху протозоите в причиняването на болести през 1907 г. и откритията му са описани в подробности от братята Серджънт (Sergent) (63) и Брус-Члаут (Bruce-Chwatt)(58), както и в различните истории на безброй автори по света.

Неизвестно на Лаверан и също на италианските малариолози обаче е, че руският физиолог, Василий Данилевски (Vassily Danilewsky) бил изследвал кръвта на птиците и влечугите в Украйна и открива редица паразити включително трипанозоми и други, които той определил като "псевдовакоули". Всеки, който е изследвал кръвни паразити, веднага ще разпознае в описанието му на "псевдовакоули", като клетки незасегнати от паразити на малария. До 1885 г. Данилевски е разпознал трите най-разпространени рода на интраеритроцитни кръвни паразити на птици, известни сега като Плазмодиум (Plasmodium), Хемпротеус (Haemoproteus) и Левкоцитозон (Leucocytozoon), но тъй като е публикувал голяма част от работата си на руски език не придобива известност. Това става с издаването на трите му книги – томвете от поредицата „Сравнителна паразитология на кръв“ (La Parasitologie Comparée du Sang), които са публикувани на френски език през 1889 г., така че тази информация станала широко достъпна (64).



След това започнали да се търсят други паразити на малария при влечуги, птици и бозайници и това било улеснено, чрез случайно откриване на петно от метилен блуеозин от Димитри Леонидович Романовски (Dimitri Leonidovitch Romanowsky) през 1891 г. (65). Петната на Романовски станали популярни в началото на XX век и остават основата на реакцията „петна от кръв“ по техниките: Лешман (Leishman), Геймша (Giemsa) и Райт (Wright) и до днес. Тези петна оцветяват ядрото на червения паразит и цитоплазмата в синьо, което позволява тяхната лесна идентификация и възможност да се използва не само за паразитите на маларията, но също и за трипанозомите, лейшманианите и филарни нематоди (кръглите червеи). Откритието на Романовски е едно от най-значимите технически постижения в историята на паразитологията (66).

В същото време италианските изследователи, са убедени в това, че маларията е причинена от паразит, и те поемат енергично предизвикателството. Марчияфава (Marchiafava) и Бинями (Bignami), използвайки комбинация от бактерии в кръв, базирани на еозин, и масленото им почистване, чрез микроскоп разработен от компанията Карл Цайс (Carl Zeiss Company) през периода 1882-1884 г. наблюдават движението на амебоида в организма. Това ги оставя без съмнение, че се касае за протозоен паразит, който нахлува в червените кръвни клетки, нараства в тях и се произвежда в дъщерни клетки, които навлизат в свежи кръвни клетки (67). След това италианските възгледи доминират в изследванията на маларията и въз основа на наблюдения на еритроцитните стадии на паразита, Голджи между 1885 и 1886 г., диференцира разликите между третична (48-часова периодичност) и четвъртична (72-часова периодичност) малария (68). През 1889-1890 г. групата италиански учени описват по-нататък разликите между лека пролетна малария (доброкачествена третия) и тежко лятно-есенна (злокачествена терцианска) малария (69).

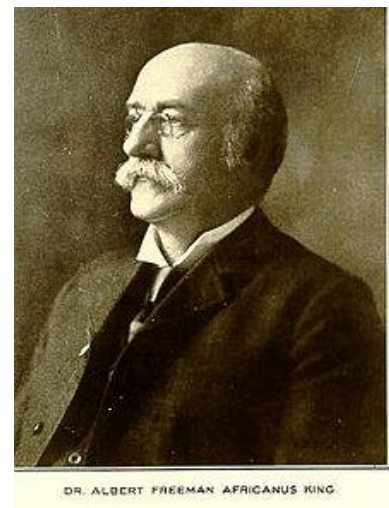
До този момент също е станало ясно, че параксомите, които са характерни за маларията, съвпадат с пукнатината на заразените червени кръвни клетки и освобождаването на продукти на мултиплициране. Този факт е нещо, което Лаверан също е осъзнал (70). Поради това до 1890 г. е известно, че маларията е причинена от протозоен паразит, който нахлува и се умножава в червените кръвни клетки и след много обърквания, се стига до извода че има три вида със специфична периодичност и други характеристики. Тогава те са наименувани *Haemamoeba vivax*, *Laverania malariae* и *Haemamoeba malariae*. Днешните им актуални имена са съответно: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium malariae*. Ситуацията, която съществуваше през 1900 г., е прекрасно обобщена от Граси (Grassi) в неговата монография „Проучване на зоология на маларията“ (*Studi di uno Zoologo Sulla Malaria*) (71) и въпреки, че оттогава има повече подробности, тази работа остава толкова актуална днес, колкото е била и преди 110 години. През 1918 г. Джон Стивънс (John Stephens) работи в Западна Африка, където открива четвърти вид, който прилича на Плазмодиум вивакс (*Plasmodium vivax*). Той го описва като Плазмодиум овале (*Plasmodium ovale*) през 1922 г. (72).

## Сексуалните етапи на паразитите, като важен исторически момент

Действието по изучаването на маларията се премества в Канада през 1897 г. и в САЩ година по-късно. Там студентът по медицина Уилям МакКалъм (William MacCallum) и неговият колега Евгений Опи (Eugene Ope) откриват хематозона, докато изследвали кръвта на врани, заразени с Хемопротеус колумбе (*Haemoproteus columbae*). Той бил тясно свързан с маларийни паразити. Те наблюдавали специфични структури, които описват подробно и също записват как телата са слети с неподвижни връзки, за да образуват вермикула (сега се нарича оокинет) (73). МакКалъм предположил, че е свидетел на сексуална репродукция успоредно с това при бозайниците (и че трябва да бъде отбелязано, че са свързани спорозои, които вече са били познати на Европейски зоолози) (74)(75) като жлезисти форми. Те били мъжки гамети. Неподвижните форми са били женските гамети и вермикулата на зиготата. Откритията на МакКалъм (MacCallum) са много важни, тъй като той разбира, че: „*Не е ли тук .....сексуалният процес....., е резултатът от които е подвижен вермикул?*“ Това е процес, който е можел да възникне при човешки маларийни паразити (76). Значението на това наблюдение първоначално се изплъзва на Роналд Рос (Ronald Ross), с което той се занимава до края на живота си (77), но не е пропуснато и от Патрик Менсън (Patrick Manson), който написал на Рос, че МакКалъм наблюдавал върху хетеридиум (*Halteridium*); и това е по правилно, което го прави откритие от най-голямо значение (77)(78). Тук МакКалъм (MacCallum) достига до задънена улица, защото вярвал, че вермикулата е нахлула в клетките на гръбначния гостоприемник, но не успял да следва тази линия на разследване.

## Откриването на начина на предаване на маларията

Въпреки всичките натрупани знания и умения, малариолозите не са могли да обяснят как се разпространява паразитът от един човек на друг. През вековете е имало натрупани косвени доказателства, които предполагат, че комарите могат по някакъв начин да бъдат свързани с малария. През 1883 г. американският лекар Албърт Кинг (Albert King) бил събрал доказателства, които трябвало да станат известни като „Доктрина срещу комари и малария“ (79). Между 1884 и 1897 г., Лаверан (Laveran), Менсън (Manson) (които през 1877 са били показали как кръглите червеи, отговорни за лимфната филариаза се предават от комарите) (80) и италианските малариолози, станали все по-



убедени в това, че комарите участват в предаването на маларията. Мненията на някои наблюдатели се различавали, включително на Мансън, вярвайки, че хората стават заразени с питейна вода, която е заразена от болни комари, докато други смятат, че инфекцията е била придобита чрез вдишване на прах от изсъхнали езерца, в които се намирили заразените умрели комари. С други думи вариации върху водата, поглъщането и теорията за въздуха и инхалацията са предложени от Томази-Крудели (Tommasi-Crudeli) и Клеб (Klebs).

През 1879 г. Менсън също се занимавал с идеята, че предаването може да бъде механично, т.е. паразитите са били пасивно пренасяни от хост до домакин на пробосциса

на комара. До 1894 г. той прекарва голяма част от си живота в Тайван. Тогава е бил около 50-годишен и имал една установена медицинска практика в Лондон. Той обърнал внимание на възможността за предаване на малария, чрез комари, но тъй като не е бил в състояние да отиде в маларийните страни сам той имал нужда от някой, който да изпълни необходимите проучвания и експерименти за него. Бъдещият му колега, който бил един малко вероятен избор, се казвал- Роналд Рос.

През 1897 г. Роналд Рос работил в Индия, когато открива, че комари коняци предават паразита на птича малария Плазмодиум реликтум (*Plasmodium relictum*). Предположил, че паразитите на човешката маларията също могат да бъдат предадени от комари. По-късно, когато работил в Сиера Леоне през 1899 г., той демонстрирал, че и при човека паразитите на маларията наистина се предават от анофелни комари. Междувременно обаче, няколко италиански учени вече доказали, че това е така (81).

Когато Рос е на 37 години, той е бил вече утвърден армейски хирург, работещ в Индия, който не вярвал, че маларията е била причинени от кръвен паразит, но смятал, че това е било чревна инфекция. През втората половина на 1894 г., Менсън работил заедно с Рос и му показал кръвни слайдове паразитите на маларията. Той го убедил да инкриминира комарния вектор на маларията като цел, която си струва. Рос се завръща в Индия и през следващите четири години Менсън ръководи проучванията от разстояние (78).

Тази връзка между тях не била лесна работа, отчасти заради това, че на Рос първите приоритети били военните му ангажименти и те неизбежно забавили работата му с маларията. И отчасти, защото от време на време той изглеждал повече заинтересован от писането на поезия и романи. Въпреки това сътрудничеството им достига до задоволително заключение, но по-късно завършва с раздражение. Мансън, който имал достъп до пациенти с малария в Лондон, бил забелязал, че когато е взета кръв от такива пациенти, в нея са наблюдавани камшичести форми и също така се виждало тяхното оплождане, както е описано от МакКалъм. Той заключил, че по-нататъшното развитие трябва да се появи извън човешкото тяло в друг домакин, вероятно комар. Рос след като се върнал от Индия, изследвал няколко хиляди комари от ендемични зони без никакъв успех, но не забравя завета на Лаверан "следвай пигмента". Съвета на Менсън бил за "следване на флагела" чрез позоваване на мъжка гамета и той в крайна сметка намерил пигментирани тела, които нарекъл спори. Те били намерени на стомашната стена на комари, експериментално хранени на заразен пациент.

Рос не е бил ентомолог (всъщност единствената книга, в която е писано за ентомологията, е за рибарите), така че той е класифицирал комарите, които е изучавал като „сиви или заглушени (А)“, „опиянени (В)“ и „окървавено крило (С)“. Ние сега знаем, че сивите комари са *Culicines* и че комарите с окървавени крила са анофели. Сивите комари били много разпространени, но никога не се съдържали пигментирани спори. От друга страна по-редки "копринени крила" комари, след като са били хранени с кръв на пациент с малария, съдържали пигментирани тела, които при разкъсване освобождавали "пръчки", които нахлуват в слюнчените жлези на комара. Рос вече бил открил етапите на развитие на паразити на човешката малария в комарите на анофела и в писмата си той призовава 20 август 1897 г. за "Ден на комарите" (77)(78). Рос бил на ръба да открие, че анофелните комари могат да предават човешка малария, но за съжаление той не е успял да завърши изследването си, защото в този решаващ етап той е бил командирован в Калкута, където

имало много малко случай на малария (77). Той обаче имал достъп до лабораторно оборудване и помнейки, че през 1894 г. Мансън е споменал възможността на използването на маларийни паразити при птици в неговите изследвания, той насочил вниманието си именно към такива- *Proteosoma relictum* (сега наречен *Plasmodium relictum*). Този паразит е често срещан при много видове птици включително врани и врабчета. Той е бил предаден от неговите "сиви" (коняци) комари, вероятно *Culex fatigans*. От 242 "сиви" комари, хранени върху заразените птици, 178 са развили пигментирани спори. Рос потвърдил, че комарите, хранени с кръвта на инфектирани птици, са взели мъжки и женски гаметоцити, които се оплождат в червата на комарите и се развиват в спори на повърхността от вътрешностите на комара, в които се намират пръчковидни структури. Веднъж нахлули в слюнката на комарните жлези на заразени комари били инжектирани в нов гостоприемник, след като комара го ухапе. Резултатите му били оповестени публично 1898 година (82)(83). Рос правилно предположил, че маларията при човека вероятно е била предадена по същия начин и по-късно пише, в "Триумфът на 20 август сега беше завършен и увенчан на този 9 юли 1898 г." (77). Тези експерименти най-накрая убедили Мансън, че маларията е била предадена чрез ухапване от комар противно на предишното му мнение, че инфекциозните етапи били заустени във вода. Въпреки това все още се мислело, че има изхвърляне на инфекциозни стадии във водата. Смятало се, че филиариалните червеи са предавали болестта, докато не било доказано, че болестта също им е предавана чрез ухапване от комар от Джордж Кармайкъл Лоу (George Carmichael Low) през 1900 г. (84).

Рос изяснил целия жизнен цикъл от *Plasmodium relictum* в комарите и достига близо до завършването на комараните етапи на паразитите на човешката малария. Въпреки действителните доказателства на предаването ѝ от анофелените комарите проблемът все още остава нерешен. Рос отбелязва, че един единствен експеримент може да покаже жизнения цикъл на човешката малария (77), но военните му задължения са били с предимство и той бива изпратен да работи по епидемия от чума, която след това се разпространява в Индия и не му бива позволено да тества хипотезата си заради чумата. Междувременно няколко учени от Италия вече са били на правилен път. Бигнами (Bignami) е предположил през 1896 г., че комарите може да предадат малария чрез инокулация, но едва през 1898 г. той и Граси (Grassi), които са бил щастливци да имат достъп до местата, където е налице голямо разпространение на малария – около Рим и Сицилия. Това създадо представа за окончателното доказателство, когато те са хранили местния Анофел клавигер (*Anopheles claviger*) комар с кръв от заразени пациентите и впоследствие предали инфекцията на неинфектирани индивиди, чрез ухапване от тези комари (85). През следващите две години италианците доказали, че само женски Анофелни (*Anophele*) комари могат да предават малария и те методически консолидирали своите констатации и описали целия жизнен цикъл на комар-кръв на П. вивакс (*P. vivax*), П. фалципариум (*P. falciparum*) и П. маларие (*P. Malariae*) (71). Междувременно Рос бил изпратен в Сиера Леоне, където в рамките на няколко седмици след пристигането му през 1899 година той демонстрира развитието на П. вивакс (*P. vivax*), П. фалципариум (*P. falciparum*) и П. маларие (*P. Malariae*). в анофелени комари.

По същото време в Лондон, Менсън убедил Бигнами (Bignami) и Бастианели (Bastianelli) да му изпратят комари от *A. maculipennis* (*A. maculipennis*), заразени с доброкачествена третична малария, която той използвал, за да инфектират неговия среден

по възраст син - студент Патрик Турбърн, и друг доброволец, завършвайки тази част от историята. По-подробни сметки за тези открития могат да бъдат намерени в рецензиите на Асцензи (Ascenzi) (86), Добсън (Dobson) (87) и Фантини (Fantini) (88). Те били публикувани заедно в резултат на проведената среща, състояла се в Рим, с която се отбелязало сто години малариология. Откриването на ролята на комарите в предаването от маларията са предоставили на малариолозите ново оръжие срещу тази древна болест. В класически експеримент, Граси (Grassi) изпратил 112 доброволци в равнините Капсио, малка територия в Италия. Те са били защитавани от ухапвания от комари между здрач и зазоряване. Той е открил, че само пет умират от болестта в сравнение с 415 незащитени доброволци, които се разболяват от малария (71). По този начин възможността за контрол на заболяването е доказан чрез намаляване на контакта с инфектирани комари.

През следващите десетилетия са въведени превантивни методи за ухапвания от комари, например скрининг, както и мерки срещу хапещите насекоми, чрез използване на масло от лавровидна риба както и пресушаване на блатата. Тези процедури са станали обичайни (89). Един изненадващ аспект на цялата тази история е, че някои от откритите възможности за предаване на протозоите са чрез кръвосната система при членестоноги. Те са извършени от Рос и италианските учени, които започнали изследванията си през 1890 г. Американските микробиолози Теобалд Смит и Фредерик Килбърн били забелязали, че младите кърлежи взети от говеда, заразени с пироплазмената протозоя *Babesia bigemina*, интраеритроцитна протоза, наподобяваща малариен паразит, може да зарази податливи животни и това било потвърдено в серия от щателно контролирани експерименти през следващите две години (90). Странно е, че никой от участниците в историческото развитие на маларията не изглежда да са знаели за тези открития, защото те са публикувани в Селскостопански документ на Американското правителство. Ето как по различен начин може да се окажат нещата, ако са били наясно с това откритие и да се достигне до различни спекулации.

### **Важност на познаването на еритроцитно развитие**

Жизненият цикъл на паразитите при хората обаче остава непълно разбран и никой не знае къде се развиват те през първите 10 дни след инфекцията, когато те не могат да се видят в кръвта. Граси бил първият, който предположил, че трябва да има няколко етапа на развитие в клетки, различен от този в червените кръвни клетки, и той предполага, че вероятно това става в белите кръвни клетки (71). Тази теория е разработена от Граси и колегите му през 1893 г. и 1894 г., но по-късно била изоставена, главно поради допуснатата голяма грешка от влиятелния германец учен Фриц Шадуин (Fritz Schaudinn), който през 1903 г. описва директно проникване в червените кръвни клетки от инфекциозните спорозоити на *P. vivax* (91). Никой друг не могъл да потвърди тези наблюдения и явлението и досега се споменава сред малариолозите като "Шадуин заблуда". Въпреки това идеите на Шаудин били приети от такива като Граси и доминирали, като научно становище в продължение на повече от четиридесет години. Междувременно имало доказателства, че преди това има фаза на умножение и че в кръвта се натрупват паразити на птича малария от друг източник. МакКалъм през 1898 г. наблюдава етапи на развитие на *P. relictum* в черния дроб и далака от заразени птици (76). След това там били направени много малко неадекватни описания на екзоеритроцитно развитие на редица птичи маларийни паразити

(65)(92). През 1937 г. Сидни Джеймс (Sydney James) и Пар Тайт (Parr Tate) категорично доказали, че спорозоит индуцира инфекциите с *P. gallinaceum* при пилетата, които са били във фаза на умножение между инжектирането на спорозоити и появата на паразити в кръвта и че това се е случило в клетките на ретикулоендотелната система (93). До края на 30-те години нямало никакво съмнение, че във всички изучавани паразити на птича малария, първо имало фаза на размножаване в различни ядрени клетки преди да се появяват паразити в кръвта.

Това обаче, което се случва при примати, не било толкова ясно през 30-те и 40-те години на миналия век. Имало спорадични доклади за паразити в тъканите, особено в мозъка и нервната система на животни, които са заразени с приматна и прилепна малария. След края на Втората световна война, през 1945 г. проучванията на маларията се засилват и редица изследователи станали убедени, че трябва да има екзоеритроцитна фаза в жизнения цикъл на малариите при приматите, но в каква форма не е било известно. Този въпрос не бил решен до 1947 година, когато работещите в Лондон Хенри Шорт (Henry Shortt) и Сирил Гарнъм (Cyril Garnham) откриват, че фазата на разделяне в черния дроб е предшествовала развитие на паразити в кръвта (94). Най-важните доказателства са дошли от изследвания на *Hepatocystis kochi*, друг паразит при маймуни, идентифициран за пръв път от Лаверан като Хамамоеба Кочи. *Hepatocystis* spp. са паразити свързани с маларията, но при тях няма еритроцитен стадий, така че тези паразити трябва да имат само екзоеритроцитен етап, който в *H. kochi* е в паренхимата на клетки на черния дроб (95). Гарнъм и колегите му предположили, че черният дроб може да бъде място за търсене на неуловимите екзоеритроцитни стадии на паразитите на малария при примати и избрани *P. cynomolgi* в маймуни за техните изследвания. В множество предишни опити други изследователи не са успели да намерят никакви чернодробни форми, така че Шорт и Гранъм са решили да използват 500 инфектирани с *A. maculipennis atroparvus*, с масивна доза от спорозоити и открили екзоеритроцити седем дни късно (96). Малко след това Шорт, Гранъм и техните сътрудници откриват екзоеритроцитни форми на *P. vivax* в доброволци (97) и впоследствие в хора инфектирани с *P. falciparum* през 1949 г. (98) и *P. ovale* в 1954 (99). Междувременно в същия екип имало демонстриране на екзоеритроцитни стадии на *P. inui*, квартална форма на малария при примати. Екзоеритроцитните етапи при *P. malariae* са по-неуловими от когато и да е било до сега и 1960 г. и Робърт (Бил) Брей демонстрирал своето присъствие при експериментално инфектирани шимпанзета (100). Историята на откриването на екзоеритроцитните форми на маларийните паразити до 1957 г. са разказани с подробности от Брей (92) и актуализирани до 1966 г. от Гранъм (65). Историята на жизнения цикъл на паразитите на човешката малария е почти завършен и е отнел почти 70 години за изясняване. Оставал е обаче още един въпрос, какво е причинило дългия период на скриване между инфекцията и повторното появяване на паразитите в кръвта наблюдавани при някои умерени щамове от *P. vivax*? Това довело до откриването на пасивния екзоеритроцитен етап - хипнозоитите, установени от Войчех Кротоски (Wojciech Krotoski), работейки с екипа на Гарнам през 1982 г. (101).

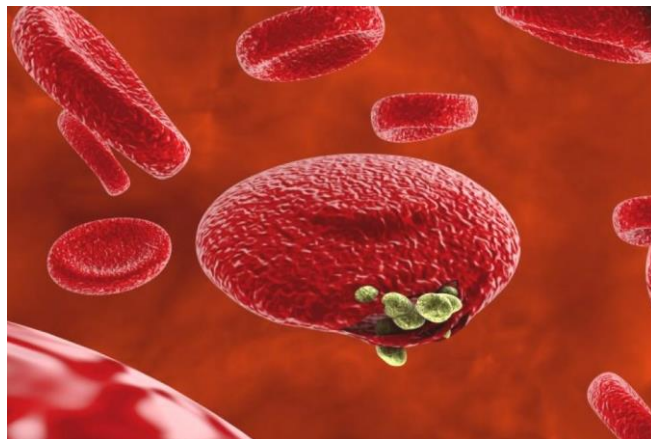
### **Маларийните паразити при животните**

Както вече беше отбелязано, паразитите подобни на маларийните, са често срещани при птици, бозайници и влечуги и проучванията на много от тях са допринесли за

цялостното развитие и разбиране на човешката малария. Други паразити, принадлежащи към рода *Hepatocystis* при нечовекоподобни примати, са били открити за първи път от Лаверан през 1899 г., но те не са истински паразити като маларията - *Plasmodium* spp. Те не са идентифицирани със сигурност до 1907 г., когато това става с няколко независими открития на *P. cynomolgi*, *P. inui* и *P. rithesi* при маймуни, внесени в Германия от о. Ява (65). През 20-те и 30-те години е имало увеличаване на броя на съобщенията за нови видове при дивите примати, включително *P. knowlesi* през 1932 г. (65)(102). През 60-те години имало съобщения за случайни инфекции с *P. cynomolgi*, *P. inui* и *P. knowlesi* при хората, което предполагало, че някои примати могат да действат като резервоари за човешка малария. По този начин изглежда, че шансовете за такива естествено придобити инфекции биха били много отдалечени. Сега обаче е известно, че хората в Югоизточна Азия са изложени на риск от инфекция с *P. knowlesi*, паразит на малария с 24-часов еритроцитен цикъл, където нейните естествени домакини са маймуни макак. До 1971 г. е имало само два автентични случая на естествено придобити човешки инфекции с *P. Knowlesi*, както и на полуостров Малайзия. През 2004 г. не са регистрирани други случаи, когато е бил идентифициран фокусът на инфекциите при хора в Саравак, Малайзия и Борнео (103). Оттогава насам има няколкостотин съобщения за инфекции при хора в региона и сега има огромни доказателства че *P. knowlesi* е зооноза, включваща макак (*Macaca* spp.) и (*Presbytis* spp.). Маймуните са като резервоар-домакини за комари, принадлежащи към *Leucosphyrus* група от комари *Anopheles*, като вектори в Малайзия и на други места в Югоизточна Азия (104). Ретроспективно изследване на кръвните филми и прилагане на полимеразната верижна реакция (PCR) и други молекулярни техники разкрили, че голям брой случаи на малария, приписвани преди това на *P. malariae* в Малайзия, са били идентифицирани погрешно и че те най-вероятно се дължат на *P. knowlesi* (105). Първите паразити на птича малария са открити през същия времеви период, като в човешкия вид сега има 24 такива вида, включително *P. relictum*, който е допринесъл най-много за разбирането ни за предаването от паразитите на човешката малария и *P. Gallinaceum*. Също така, понеже може лесно да се поддържа и предава от комарите в билетата, маларията служи като основен модел за проучвания на химиотерапевтични средства до откриването на малария при гризачи. Бил е идентифициран първият паразит на малария при гризачи, *P. Berghei* и изолиран от диви гризачи в Централна Африка Ignace Vincke и Marcel Lips през 1948 г. и впоследствие адаптиран към мишки, плъхове, хамстери и гербили и лесно поддържан при лабораторно отглеждани комари като *A. Stephensi* (106). Оттогава три други вида плазмодии *P. yoelii*, *P. vinckei* и *P. chabaudi*, от които има редица подвидове и щамове са идентифицирани, изолирани и адаптирани към лабораторните гризачи и са се превърнали в основа на проучванията на химиотерапията и са послужили като заместителни модели на човешка малария в областта на имунологията, генетиката, молекулярната биология и биохимията (107).

## Ин витро техники за култивиране на маларийни плазмодии

Един от най-важните пробиви в маларийните изследвания са били разработването на техники, които са позволили учените да развият еритроцитните стадии на маларийните паразити в непрекъсната култура. Това е било измислено и имплементирано от учените Уилям Трегър (William Trager) и Джеймс Янсен (James Jensen) (108), като по този начин те освобождават изследователите от необходимостта да трябва да използват животни за своите химиотерапевтични и биохимични проучвания.



фиг. 6 Заразен еритроцит са маларийни плазмодии. (източник: Интернет)

По този начин за първи път учените са имали достъп до неограничени количества паразити на човешката малария, особено *P. falciparum*, като по този начин се намалява тяхната зависимост от кръв на лабораторни животни, взимана от хора, с която най-лесно, могат да се отглеждат еритроцитните стадии в т.нар. „насипно състояние“. Това е направило възможно не само да се тестват ефектите на лекарствата директно, но и да изолират и пречистват паразитните компоненти за да се идентифицират биохимичните пътища и молекули на потенциалната употреба при разработването на ваксини и химиотерапия. Предвижда се и култивирането на сексуални етапи – една нова стъпка в развитието на генетиката на паразитите на човешката малария и преодоляването на лекарствената резистентност. При разглеждането на чернодробните етапи, макар и по-трудно за постигане, е станало възможно да се разработят и тестват лекарства срещу тези етапи и предостави жизненоважна информация за имунните отговори в черния дроб. И накрая, култивирането в спорогонични етапи е позволило на учените да открият какво се случва с паразита във вектора на комарите.

Научната общност е единодушна, че най-важният етап в историята за човешкото разбиране за маларийните паразити започва, когато един неизвестен френски учен, работил сам в Алжир с микроскоп, забелязал, че кръвта на страдащите пациенти от маларията съдържа организми, които той определил като паразитни протозои – това е бил Лаверан. Цели 122 години по-късно, масивен екип от изследователи са определили завършения геном на *Plasmodium falciparum* (109), тъй като геноми на други маларийни паразити също са публикувани (110).

В обобщение, може да се каже, че след повече от един век активни научни проучвания, изглежда логично да се твърди, че различни открития относно маларийните

паразити и тяхното предаване е както следва: Лаверан е бил първият човек открил паразити в кръвта на инфектирани пациенти с малария през 1880 г., МакКалъм бил първият, който наблюдава сексуални стадии на паразит като малария, *Naemoproteus columbae*, при птиците през 1897 г. Рос бил първият, който показал това, че всеки паразит на малария, в този случай птичият плазмодиум реликт, е предаден от ухапването на заразени комари през 1897 г. и по подразбиране това би било случай на човешка малария. През 1898 г. Граси, Бигнами (Bignami) и Бастиенели (Bastienelli) са първите, които демонстрират, че човешки паразити на маларията действително се предават по този начин.

Най-голямото откритие, направено от Рос е това, че кръвосмучещо насекомо може не само да вземе инфекциозни организми от един вид, но и че е възможно да ги предаде и на други видове по-късно, когато се храни с нещо, което не е инфектирано. Това напълно е противоречало на становищата от онова време. Отнело му е много време преди другите изследователи да разберат универсалното значение на това откритие. В първите десетилетия на XX век болести като африканска трипанозомия, лейшманиаза, филариатоза и лоаизаза са открити методите за предаване от ухапване на заразени насекоми. Това откритие не било пропуснато от вирусолозите, които скоро след откриването на вирусите установило концепцията за артроподи или арбовируси или от бактериолози, които търсят начина на предаване от бактериите на чумата. Половин век по-късно през 1947 г., в кръвна проба при мистериозни обстоятелства, е потвърдена от Гарнам теорията на чернодробния етап, създадена от Кротоски (Krotoski) през 1962 г. Историята на изясняване на сложния жизнен цикъл на маларийните паразити е възможно само заради участие на различни учени, които са успели да предадат знанията си, получени от тях не-човешки маларии при птици и примати, и така са проучили човешката малария. По този начин се подчертава значението на сравнителните проучвания при изследването на заболяванията при човека (34).

### 1.3 Разбирания за болестта малария в наши дни

Днес маларията е една от водещите причини за смърт в света, особено сред децата в Третия свят. Съвременното определение за тази болест е: *„Маларията е остро протичащо протозойно заболяване, характеризиращо се с пристъпи на треска и фебрилитед, периодично повтарящи се през определен период от време в зависимост от причинителя, анемия и хепатоспленомегалия“* (8).

В МКБ-10<sup>2</sup>, която е последно издадена през януари 2007 г. и е общоприетата класификация за кодиране на медицински диагнози разработена от СЗО, маларията попада в:

## **Клас I**

### **Някои инфекциозни и паразитни болести (A00-B99)**

#### *Раздел*

#### *Протозойни болести (B50 - B64)*

#### **B50 Малария, причинена от *Plasmodium falciparum***

---

<sup>2</sup> Международна класификация на болестите, 10-та ревизия

Включва: смесени инфекции, причинени от *Plasmodium falciparum*, заедно с други видове маларийни плазмоди

B50.0 Малария, причинена от *Plasmodium falciparum* с церебрални усложнения

Церебрална малария

B50.8 Друга тежка и сложна малария, причинена от *Plasmodium falciparum*

Тежка или сложна малария, причинена от *Plasmodium falciparum*

B50.9 Малария, причинена от *Plasmodium falciparum*, неуточнена

### **B51 Малария, предизвикана от *Plasmodium vivax***

Включени са: смесени инфекции, причинени от *Plasmodium vivax* с други видове *Plasmodium*, с изключение на *Plasmodium falciparum*

Изключва: инфекции, смесени с *Plasmodium falciparum* ( B50.- )

B51.0 Малария, причинена от *Plasmodium vivax*, усложнена от руптура на далака

### **B52 Малария, предизвикана от *Plasmodium malariae***

Включени са: смесени инфекции, причинени от *Plasmodium malariae* заедно с други видове *Plasmodium*, с изключение на *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium vivax*

Изключени: случаи, смесени с *Plasmodium* :. *falciparum* ( B50.- ). *vivax* ( B51.- )

B52.0 Малария, причинена от *Plasmodium malariae*, с нефропатия

B52.8 Малария, причинена от *Plasmodium malariae*, с други усложнения

B52.9 Малария, причинена от *Plasmodium malariae*, без усложнения

Малария, причинена от *Plasmodium malariae*, BDI

### **B53 Други видове паразитологично потвърдена малария**

B53.0 Малария поради *Plasmodium ovale*

Изключени: смесени случаи с *Plasmodium*:. *falciparum* ( B50.- ). малария ( B52.- ). *vivax* ( B51.- )

B53.1 Малария поради плазмодийни маймуни

Изключени: смесени случаи с *Plasmodium*:. *falciparum* ( B50.- ). малария ( B52.- ). яйцеклетка ( B53.0 ). *vivax* ( B51.- )

B53.8 Друга паразитологично потвърдена малария, неупомената другаде

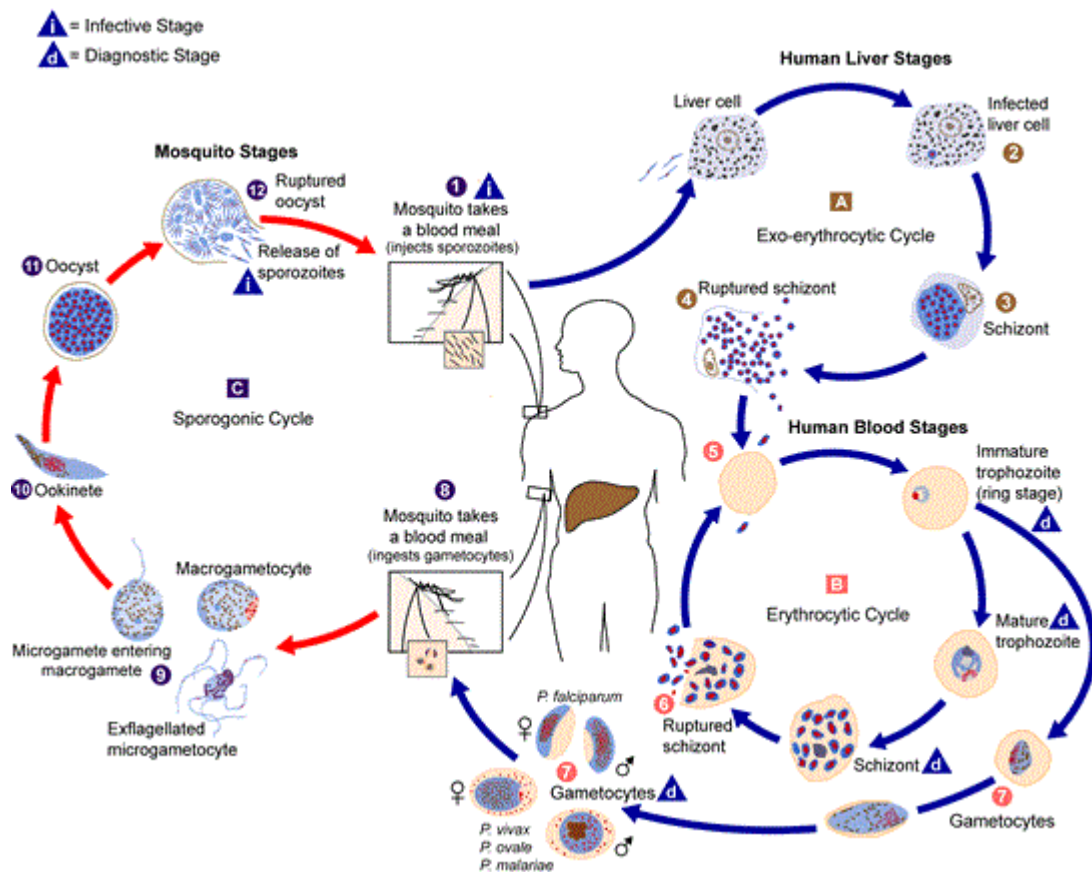
Паразитологично потвърдена малария NOS

### **B54 Малария, неуточнена**

Клинично диагностицирана малария без паразитологично потвърждение

## 1.4 Епидемиология и разпространение на маларията

Маларията е природно ендемична, трансмисивна паразитоза – антропоноза. Източник е човекът (болен или паразитоносител), в чиято кръв циркулират половите форми (гаметоцити). Епидемиологичната инкубация (периодът, през който в кръвта се появяват гаметоцитите) е различна по продължителност при отделните видове малариини плазмодии. При *P. falciparum* гаметоцитите съзряват бавно и живеят дълго, като се появяват в периферната кръв за 8-12 дни от безполовите форми и се задържат 2-3 месеца след тяхното изчезване. При другите форми на малария (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*), човекът става източник още при първите пристъпи (гаметоцитите съзряват бързо и живеят недълго) и изчезват заедно с безполовите форми. *P. vivax* може да се запази в човека до 8 години, *P. ovale* – 5 години, *P. falciparum* - 4, а *P. malariae* – повече от 56 години. За разлика от човешкия гостоприемник, комарът като вектор не страда от присъствието на паразити (111).



фиг. 7 Схема: Цикъл на развитие на малария паразит преминаващ в комара и в човешкото тяло (източник: интернет)

Маларията при естествени условия се предава по трансмисивен път. Преносители са женските комари *Anopheles*, носещи спорозити в слюнчените си жлези. Тя може да бъде предадена и чрез други механизми: трансплацентарно, при хемотрансфузия, чрез медицински инструменти, при трансплантации на тъканни (костен мозък) и органи (бъбреци, черен дроб и др.)

Възприемчивостта на населението към маларията е всеобща. В ендемичните огнища най-податливи за заразяване са децата в ранна детска възраст, при които

заболяването протича с висок леталитет. Имуניתетът при маларията е видово, щамово и стадийно специфичен, като хуморалният и клетъчният имунитет не предпазват от реинвазия (112).

Маларията се характеризира с природна ендемичност, която се формира от клинико-географските фактори и наличието на източници, специфични преносители (комари от род *Anopheles*) и на възприемчиво население. Епидемичният процес се осъществява в населеното място, което се нарича огнище. То се характеризира с ниво на заразеност (ендемично ниво) и имунологична структура на населението. Регистрират се епидемични взривове и епидемии (сезонни, ендемично и епидемично обостряне и др.) на малария.

При епидемично изследване на населените за малария най-често се използват следните индекси: заболяемост, заразеност, паразитен, далечен, ендемичен, анамнестичен и имуноиндекс. Важен епидемиологичен показател е паразитният индекс в децата до 1 година. Той характеризира интензивността на предаване на маларията в същия малариен сезон. Степента на ендемичност на дадена територия се определя според класификацията на СЗО, в децата от 2 до 9 години: хипоендемична малария – далачният индекс е 0-10%; мезоендемична – далачен индекс е 11-50%; хиперендемична – далачният индекс е постоянно над 50 до 75%; холендемична – далачният индекс е постоянно над 75%. Паразитният индекс при кърмачетата е над 75%.

Маларията е сезонна инвазия. Маларийният сезон включва времето от появата на първите популации анофелийни комари до прекратяване на тяхната кативност да кръвосмучат. Продължителността на предаване на спорозоити от комарите „сезонност на предаването“ варира от 1,5 до 2 месеца в зоните на умерения климат и до 5-6 месеца на субтропичната зона, при средно денонощна температура на 16°C. През зимно-есенните месеци предаването прекъсва. В тропическата зона предаването е целогодишно (от 6 до 10 мес.), с изключение на периода на проливните дъждове. В България потенциалният малариен сезон е от месец април до месец октомври. В нашата страна е доказано наличието на анофелийни комари преносители на маларийния плазмодий през 2022 г. (113).

Маларията е една от най разпространените тропически паразитни болести в света. Разпространена е ендемично в над 100 страни в Африка, Азия, Океания, Централна и Южна Америка, и някои от Карибските острови. По данни на СЗО, ежегодно се регистрират 300-500 мил. клинични случаи, от тях над 90% са в Африка и умират 1.1 – 2.7 млн. души от които 1 млн. са деца. След известното ограничаване и ликвидиране, в редица страни през последните години на ХХ-ти век се наблюдава тенденция за нов подем поради различни причини: зачестили природни бедствия и катаклизми (наводнения, земетресения, урагани, глобалното затопляне на климата); военни конфликти, масово движение на емигранти, разширяващия се международен туризъм, усилено разработване на напоителни, хидрогеоложки, минно-добивни и др. проекти в районите с разпространена малария, нарастваща полирезистентност на маларийните щамове и др. Наблюдава се възстановяването на трансмисията в страните с ликвидирана малария (Турция, Ирак, Таджикистан, Азербайджан, Узбекистан, Корея и др.)

## 1.5 Превенция и профилактика на болестта

Наредбата за условията и реда за провеждане на диагностика, профилактика и контрол на внасяните паразитни болести на територията на Република България е № 17 от 30 юли 2008 г. (Издадена от Министерството на здравеопазването Обн. ДВ. бр.71 от 12 Август 2008г.) (114).

От 2005 г. мащабността на контрола върху маларията е напреднала в много африкански страни. Контролирани изследвания на комари, третирани с инсектицид (ITNs), вътрешно остатъчно пръскане (IRS), интермитентно превантивно лечение по време на лечението на бременността (IPTp) и управлението на случаите на малария е предложено да бъдат включени в националните програми. Възможно е по този начин драматично да се въздейства върху здравето, като се постигне повече от 20% намаление на смъртността в детска възраст.

Наблюдавани са обобщени данни от множество национални проучвания, публикувани в научната литература и доклади за организацията в страните от африканския малариен регион, изготвени в периода 2000-2009 г. Оценено е наличното финансиране на различни мерки против малария, на базата на вътрешни доставки за домакинствата. Целта на финансирането е покритие на населението. В периода са докладвани различни ползи за здравето, включително свързани директно с инфекция от малария, заболяване, тежка анемия и смърт.

До края на 2009 г. са били предоставени отчети за собствеността на домакинствата заразени от комари, третирани с инсектициди (ITNs), вътрешно остатъчно пръскане (IRS), в ендемични за малария страни в Африка. Направени са най-малко две оценки (преди 2005 г. и след 2005 г.). Информацията обвързването на данъчните служби и управлението при случаите, където въздействието е било по-ограничено. Като цяло е имало поне три пъти увеличение на собствеността на домакинствата в тези държави между 2005 г. (средно 2,4% от домакинствата които са третирани с поне един инсектицид) и след 2005 г. (средно 32,5% от домакинствата с поне един инсектицид). Десет държави са имали времеви данни за оценка на въздействието на програмата и всички докладвани за напредъка по поне един индикатор за въздействие (обикновено време/смъртност); при смъртността под 5 години най-често се наблюдава спад от над 20%. Причинно-следствената връзка между увеличаването на програмата за малария и намаляването на детските заболявания и смъртността се подкрепя от биологична достоверност. Включително смъртността намалява в съответствие с опитите за ефикасност на интервенцията, последователност на констатации в различните страни и различните епидемиологични условия и времето съвпадение на заболяемостта и намаляването на смъртността е документирано през 18 до 36 месеца след увеличаване на интервенцията (115).

Преглед на даните установи, че мрежите, третирани с инсектициди (ITN), са ефективни за намаляване на детската смъртност, разпространението на паразити и неусложнени и тежки епизоди на малария. Мрежите, третирани с инсектициди, са се превърнали в основна интервенция за контрол на маларията и са допринесли значително за драматичния спад в заболяемостта и смъртните случаи, наблюдавани от началото на

хилядолетието. Въпреки това, този период от време също е отбелязано повишаване на резистентността към пиретроиди (инсектицид, използван в ITNs), което повдига въпроса дали доказателствата от опити, проведени преди резистентността да стане широко разпространена, могат да бъдат приложени за оценка на въздействието на ITN върху предаването на малария днес (116).

Маларията се разпространява, когато паразити заразяват комарите, а тези насекоми я предават на хората, когато ги ухапят. Според Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC), през 2016 г. са умрели 445 000 души от малария, като повечето от тях са деца в Африка. Ако можем да се отървем от този тип комари или поне да намалим броя им, казват учените, ние ще сме в състояние да намалим случаите на малария и смърт.

Интересен пример за борба с болестта са комарите, които изследователите планират да пуснат в село Буркинабе в област Бана, те ще бъдат мъжки, генетично модифицирани, за да бъдат стерилни и да не могат да оплождат. Тези комари не са предназначени да изкоренят маларията – те ще бъдат там за един първи етап, за да помогнат на местните хора да се доверят на учените и да приемат програмата им (117).

Ако успеят да постигнат тази цел, изследователите в Буркина Фасо, както и други африкански държави, като Мали, Гана и Уганда, се надяват, по-късно да пуснат същинските генно модифицирани комари, които ще се борят с болестта в дивата природа. За разлика от комарите, одобрени от правителството на Буркина Фасо, тези комари ще бъдат генетично променени, за да носят мутации, предназначени да намалят рязко популацията на насекомите, които ще се предават към всичките им потомци (118).

Никой никога не е пускал в дивата природа животно, модифицирано с така нареченото „генно задвижване“ заради една основателна причина: това е много рисковано. Ако освобождаването на първата серия от генетично модифицирани стерилни комари създаде непредвидени последици, можем просто да изчакаме всички насекоми да умрат. След като обаче комарите с генно задвижване бъдат пуснати в дивата природа, няма да има опция да „отменим“ това действие.

Като се има предвид броя на смъртните случаи, причинени от малария обаче, рискът може би ще си струва (117).

## Клинико-лабораторни-изследвания при паразитно болен:

От голямо значение за доказване на паразитите в организма на гостоприемника са специфичните паразитологични лабораторни методи на изследване, но с не по-малко значение за насочване към диагнозата паразитоза имат следни по-важни и непаразитологични изследвания:

- Хематологични: Пълна кръвна картина и диференциално броене: Анемия, левкопения с рлативна моноцитоза, лимфоцитоза, ускорено СУЕ се наблюдава при при малария.
- Биохимия на кръвта: Повишени стойности на билирубин, чернодробните (ASAT, ALAT и GGT) трансаминази се повишават, уреята и креатининът се повишават повече при остра бъбречна недостатъчност при усложнена малария (*P. falciparum* и *P. malariae*).
- Биопсичен материал: малариини паразити в костен мозък (8).

Микроскопията е се счита за „златен стандарт“ за диагностика на малария (119).

Бързата и точна диагноза на маларията е от съществено значение за намаляване на заболяемостта и смъртността. Най-надеждният и и на практика стандартният метод, използван за откриване на инфекции с малария, е микроскопско изследване на дебели и тънки кръвни намазки оцветени по Giemsa и изследвани от висококвалифициран микроскопист (120). Въпреки това, липсата на квалифицирани специалисти в медицински заведения в засегнатите райони често води до неправилно тълкуване на резултатите. Кръвта за изследване се получава чрез убождане на пръст или ушна мида това е идеалната проба, тъй като плътността на развитите трофозоити или шизонти е по-голяма в кръвта от тази богата на капиляри област (121). Кръвта, получена чрез венопункция, събрана в епруветки, покрити с хепарин или секвестрин (EDTA) с антикоагулант, е приемлива, ако се използва скоро след вземане, за да се предотврати промяна в морфологията на белите кръвни клетки (WBC) и маларийните паразити. Трябва да се приготвят както дебели, така и тънки кръвни филми.

Амплификация на паразитна ДНК с PCR е специфичен метод и може да открие ниски концентрации на паразити, но отнема време и изисква специализирано оборудване (119).

### 1.6 Еволюция на лечението при болестта малария

Съвременното лечение на малария обикновено включва антимальрийни лекарства, които се използват за убиване на паразитите от рода *Plasmodium*, предизвикващи заболяването. Важно е да бъде отбелязано, че изборът на лекарство и дозировката могат да зависят от вида на *Plasmodium*, който причинява инфекцията, както и от географския регион, в който човекът е бил заразен. Това е така, поради различната чувствителност която демонстрират паразитите към различните антимальрийни препарати.

Целта на лечението при малария е премахване на паразитите *Plasmodium*, които причиняват заболяването, от организма на инфектирания човек. Ефект от лечението има, когато се наблюдава облекчаване на симптомите на малария и също когато се предотвратява развитието на тежки форми на болестта, които могат да бъдат фатални.

Основните цели на лечението включват:

1. Унищожаване на паразитите: Антималарийните лекарства са предназначени да унищожат или да забавят растежа и размножаването на паразитите *Plasmodium* в организма.
2. Спиране на симптомите: Лечението има за цел да облекчи симптомите, като фебрилна температура, мускулни болки, главоболие и др.
3. Предотвратяване на тежки форми на малария: Препаратите трябва да предотвратят прогресията на болестта към тежки форми, като например мозъчна малария.
4. Предотвратяване на повторната инфекция: В някои случаи лечението може да включва и химиопрофилактика, което предотвратява повторната инфекция при хора, които живеят в райони с висок риск от малария.

Важно е лечението да бъде извършвано под надзора на медицински специалист, тъй като изборът на лекарства и дозировката може да зависят от различни фактори, включително вида на *Plasmodium* паразита, регионалната резистентност към лекарствата и здравното състояние на пациента. Неправилното лечение може да доведе до рецидиви и развитие на резистентност на паразитите към лекарствата.

Етиологично лечение: Лечението на болен с малария започва веднага след поставяне на диагнозата, за да се спре еритроцитната шизогония. Целта на лечението на малария може да бъде проведено по няколко начина: трапевтично, противорецидивно и епидимиологично:

1. Целта на трапевтичното лечение е да се спре развитието на еритроцитните форми.
2. Целта на противорецидивното е повлияване на екзоеритроцитните форми (радикално лечение).
3. Целта на епидемиологичното е унищожаване на половите форми. Противомаларийните препарати се групират според действието както следва:
  - Хемошизонтоцидни (влияещи върху еритроцитните форми на маларийните паразити) са:
    - а) 4-аминохинолонови (4-АХ): Chloroquin (Resochin, Arthrochin, Delage, Aralen\*, Nivaquin\*, Amodiaquin);
    - б) Quinine (sulfate/dihydrochloride). Kinimax; прилага се предимно в случаи на резистентна малария;
    - в) Pyrimethamine\* (Tindurin, Daraprim) – срещу безполовите еритроцитни форми и срещу гаметоцитите; (с по-бавно действие от хлорохина)
    - г) Mefloquine (Lariam\*) – при резистентна тропическа малария;
    - д) Растителен екстракт на артемизина – Artemisin\* (Qinghaosu), Artesunat, Artemether, Dihydroartemisin);
    - е) Антибиотици: Tetracycline, Doxycycline (Vibramicine).
  - Хистошизонтоцидни (действащи на тъканите форми):
    - а) Производни на 8-аминокиселинови препарати (Primaquin\*, Tafenoquin);

б) Bigumalum\* (Paludrin).

- Гаметоцидни (действат на половите форми):
  - а) Гаметоцидни (унищожаване на паразитите в кръвта) – Primaquine, Tefenochin;
  - б) Гаметостатично (уврежда гаметоцитите, нарушават спорогонията комара) – Bigumalum, Pyrimethamine.
- Комбинирани препарати: Fansidar\* (Sulfadoxin + Pyrimethamine) Fansimef\* (Sulfadoxin + Mefloquine + Pyrimethamine); Metakelfin\* (Sulfadoxin + Pyrimethamine); Riamet\* (Arthemeter – 20 mg + Lumefantrин – 120 mg); Malarone (Atovaquon 250 mg + Proguanil 100 mg); Savarin\* и др.

Терапевтични схеми на лечение на болестта на малария в нашата страна могат да бъдат намерени в българското фармако-терапевтично ръководство за специалност “медицинска паразитология”.

Фармакотерапевтичните ръководства в България представляват официални насоки и указания, изготвени от компетентната агенция в страната, която е НСЦРЛП. Те се отнасят до препоръчителните терапевтични схеми на лечение с лекарства. Тези насоки се разработват с цел да предоставят на здравните специалисти, включително лекари и фармацевти, информация за подходящите стратегии за лечение на различни заболявания. Наредбите за приемане на фармако-терапевтични ръководства се приемат на основание чл. 259, ал. 1, т. 4 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина и се обнародват в “Държавен вестник”.

## БЪЛГАРСКО ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ЗА СПЕЦИАЛНОСТ “МЕДИЦИНСКА ПАРАЗИТОЛОГИЯ”

(патологията в областта на специалността е включена в КП № 99 (А и Б), № 102)

Експертен съвет по медицинската специалност „Медицинска паразитология“:

Общи положения:

1. С изключение на два лекарствени продукта (Chloroquine и Amphotericin B), в страната липсват регистрирани у нас животоспасяващи лекарствени продукти за лечение на внасяни от тропически страни и други паразитни болести като малария, лайшманиози, филариози, амебиаза, шистозомози и трипанозомози.

Практиката показва, че подобен лекарствен резерв е абсолютно необходим и на този етап това е единственото решение за незабавно снабдяване на лечебните заведения в София и страната с лекарствени продукти за спешно лечение на хоспитализираните случаи със споменатите по-горе паразитни заболявания.

2. До настоящия момент необходимите лекарствени продукти след съответното разрешение на МЗ и ИАЛ са били внасяни от оторизирани фирми-вносители за сметка на бюджета на болничните заведения имащи договор с НЗОК за прием на пациенти по тези клинични пътеки съгласно изискванията на Наредба № 10/МЗ от 17.11.2011 г. за условията и реда за

лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти (ДВ, бр. 95 от 2.12.2011 г.).

Алгоритъм за терапевтично поведение:

I. В КП № 99 (А и Б) е включена група животозастрашаващи трансмисивни паразитози – малария и лайшманиози:

- Малария, предизвикана от *Plasmodium falciparum*

- Включва: смесени инфекции, предизвикани едновременно от *Plasmodium falciparum* и други видове маларийни плазмодии

МКБ В50.0 Малария, предизвикана от *Plasmodium falciparum* с церебрални усложнения

- Церебрална малария БДУ

МКБ В50.8 Други форми на тежко протичаща или усложнена малария, предизвикана от *Plasmodium falciparum*

Тежко протичаща или усложнена малария, предизвикана от *Plasmodium falciparum*, БДУ

МКБ В50.9 Малария, предизвикана от *Plasmodium falciparum*, неуточнена Алгоритъм за лечение:

1. При неусложнени форми на тропическа (фалципарум) малария се прилагат перорални лекарствени продукти съгласно утвърдените стандарти на СЗО, както следва:

Район, в който е станало заразяването	Средство на избор (генерично име)										
	доза за възрастни	доза за деца									
Chloroquine – резистентни щамове или такива с неустановена резистентност	<p>А. Artemether-lumefantrine* (АТС P01BE52)            1 tabl. = 20 mg artemether + 120 mg lumefantrine            3 – дневен курс на лечение, включващ 6 орални дози, съобразно телесното тегло приети по схема: инициална доза и на часове 8, 24, 36, 48, 60 след нея. Не се препоръчва при деца под 5 кг поради липса на данни.</p>										
	<p>5 – ≤ 15 кг: 1табл. на доза            15 – ≤ 25 кг: 2 табл. на доза            25 – ≤ 35 кг: 3 табл. на доза            В. Artesunate* + Mefloquine* (АТС P01BC02)            Доза и продължителност: 4 (2–10) mg/kg т.м. дневно artesunate и 8.3 (5–11) mg/kg т.м. дневно за mefloquine, еднократно дневно за 3 дни.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Телесно тегло (мг)</th> <th>Дневна доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5- &lt;9 кг</td> <td>25+55</td> </tr> <tr> <td>9 - &lt;18 кг</td> <td>50+110</td> </tr> <tr> <td>18 -&lt;30 кг</td> <td>100+220</td> </tr> <tr> <td>&gt; 30 кг</td> <td>200+440</td> </tr> </tbody> </table> <p>С. Atovaquone-Proguanil* (АТС P01BB51)</p>		Телесно тегло (мг)	Дневна доза	5- <9 кг	25+55	9 - <18 кг	50+110	18 -<30 кг	100+220	> 30 кг
Телесно тегло (мг)	Дневна доза										
5- <9 кг	25+55										
9 - <18 кг	50+110										
18 -<30 кг	100+220										
> 30 кг	200+440										

	Табл. за възрастни = 250 mg Atovaquone/100 mg Proguanil x 4 tabl. еднократно дневно за 3 дни	Педиатрични табл. = 62,5mg Atovaquone/25mg Proguanil 5-8 кг: 2 табл. дневно за 3 дни 9-10 кг: 3 табл. дневно за 3 дни 11-20 кг: 1 табл. за възрастни дневно за 3 дни 21-30 кг: 2 табл. за възрастни дневно за 3 дни 31-40 кг: 3 табл. за възрастни дневно за 3 дни
<b>D. Quinine sulfate* (ATC P01BC01)</b>		
	Quinine sulfate: x 8 mg база (= 10 mg salt)/кг - 3 пъти дневно за 7 дни	Quinine sulfate: x 8 mg база (= 10 mg salt)/кг - 3 пъти дневно за 7 дни

табл. 2 Схема на лечение на неусложнена малария по стандартите на СЗО

Критерии за оценка на ефикасността на прилаганата терапия:

- Прекъсване на фебрилните пристъпи 24-48 ч след започване на лечението.
- Намаляване на паразитемията (брой паразити в  $\mu\text{l}$  кръв) до 24 ч след започване на лечението и пълно отсъствие на маларийни плазмодии в края на терапевтичния курс.
- Нормализиране на кръвните показатели (ПКК) в края на терапевтичния курс.
- Клинично оздравяване на пациента.
- Трикратен отрицателен резултат за маларийни паразити.

2. Алгоритъм на терапевтично поведение при случаи на усложнена тропическа (фалципарум) малария:

<b>Средство на избор (генерично име)</b>	
<b>A. Artesunate for Injection* (60 mg/ powder + 1 ml of 5% sodium</b>	
(ATC P01BE03)	
Доза за възрастни	Доза за деца
Инициална доза от 120 mg (x 60 mg през 12 ч), последвана от дневни дози x 60 mg – i.v. или i.m. за общ курс 5-7 дни. Тотална курсова доза 360-480 mg.	2,4 mg/ кг (насищаща доза), след което се назначават по 1,2 mg/ кг/24h за 6 дни. Ако пациентът е в състояние да преглъща дневната доза се администрира per os.
<b>B. Artemether * amp. 80 mg/ 1 ml (ATC P01BE02)</b>	

При деца и възрастни - 3,2 mg/ кг (насищаща доза) интрамускулно, последвани 1,6 mg/kg/24 ч за 6 дни. Ако пациентът може да преглъща дневната доза се администрира per os.	
<b>C. Quinine dihydrochloride *Injection 600 mg/ 2 ml</b>	
20 mg дихидрохлорид/кг т.м. (насищаща доза) разтворени в 10 ml изотоничен разтвор/кг във венозна инфузия за 4 ч; 8 ч след старта на насищащата първоначална доза се назначава поддържаща доза хинин от 10 mg дихидрохлорид/кг в инфузия за 4 ч. Поддържащите дози се повтарят през 8 ч изчислени от началото на всяка предишна инфузия, докато пациента е в състояние да приема лекарствени продукти per os, когато се назначава хинин на таблетки по 10 mg/kg през 8 ч до завършването на 7 дневния терапевтичен курс.	20 mg дихидрохлорид/кг т.м. (насищаща доза - виж по-горе) разтворени в 10 ml изотоничен разтвор/кг в интравенозна инфузия за 4 ч; 12 ч след началото на първото вливане се администрира поддържаща доза от 10 mg/kg за период от 2 ч. Поддържащите дози се повтарят през 12 ч изчислени от началото на всяка предишна инфузия докато пациента е в състояние да преглъща, когато се назначават таблетки хинин по 10 mg/kg през 8 ч до завършването на 7 дневния курс.

табл. 3 Схема на лечение на усложнена малария по стандартите на СЗО

Терапевтично поведение по отношение на усложненията:

- Кома (церебрална малария)

Да се поддържат дихателните пътища; да се изключат други възможни причини за кома, като хипогликемия и бактериален менингоенцефалит. Да се избягва употребата на кортикостероиди, хепарин и катехоламини.

- Гърчове

Поддържане на дихателните пътища; Diazepam – интравенозно – 0,15 mg/kg, или интратекално – 0,5 mg/kg или интрамускулно Paraldehyde – 0,1 ml/kg.

- Остра анемия

Кръвопреливане.

- Остра бъбречна недостатъчност

Поддържане на водно-солевия баланс. Диализа, при нужда.

- Хипогликемия

Мониторирание на кръвната захар; назначава се болус от 50 ml 50% глюкоза (1 ml/kg за деца), последвани от инфузия на 5 или 10 % глюкозен разтвор.

- Метаболитна ацидоза

Да се изключат, или да се лекуват хипогликемия, хиповолемия, Gram-негативна септицемия. Да се назначат физиологичен разтвор - 20 ml/kg, или кръв - 10 ml/kg в бърза, 30 минутна инфузия, ако хемоглобина е под 5 g/dl.

- Остър белодробен оток

Да се предотврати ексцесивната рехидратация. Назначаване на кислород.

Furosemid – 40 mg – интравенозно. Венесекция и кръвопускане на 3 ml/kg кръв.

- Остър циркулаторен колапс, шок, алгидна малария

Да се мисли за Gram – негативна септицемия и да се вземе кръв за посевка, да се назначат парентерално антибиотици и да се коригират хемодинамичните нарушения.

- Коагулопатия

Преливане на цяла кръв или кръвосъсирващи фактори - 10 mg Vit K – интравенозно.

- Хиперпирексия

Парацетамол – 15 mg/kg. Охлаждане с влажни компреси, обдухване с вентилатори.

- Хиперпаразитемия

Парентерална антимальрийна терапия. Да се помисли за обменна трансфузия.

- Малрийна хемоглобинурия

Продължава антимальрийното лечение, при нужда – хемотрансфузия.

- Аспирационна пневмония

Променя се позицията на пациента, назначават се парентерално антибиотици, назначава се кислород и дихателни упражнения (физиотерапия).

#### Критерии за оценка на ефикасността на прилаганата терапия:

- Прекъсване на фебрилните пристъпи 24-48 ч след започване на лечението
- Намаляване на паразитемията (брой паразити в  $\mu$ l кръв) до 24 ч след започване на лечението и пълно отсъствие на маларийни плазмодии в края на терапевтичния курс.
- Повлияване на усложненията до 48-72 ч след започване на лечението – излизане от кома (при церебрална малария), нормализация на функцията на бъбреците (при прояви на ОБН), спонтанно дишане (при прояви на белодробен оток или остра дихателна недостатъчност).
- Нормализиране на кръвните показатели (ПКК) в края на терапевтичния курс.
- Клинично оздравяване на пациента;
- Трикратен отрицателен резултат за маларийни паразити.

#### *Малария, предизвикана от Plasmodium vivax*

Включва: смесени инфекции, предизвикани едновременно от Plasmodium vivax и всеки друг вид плазмодий, с изключение на Plasmodium falciparum.

Не включва: инфекции, смесени с Plasmodium falciparum (B50.—) B51.0 Малария, предизвикана от Plasmodium vivax с руптура на слезката B51.8 Малария, предизвикана от

Plasmodium vivax с други усложнения B51.9 Малария, предизвикана от Plasmodium vivax без усложнения

*Малария, предизвикана от Plasmodium vivax, БДУ*

Chloroquine phosphate tabl. 250 mg (150 mg base), АТС P01BA01

Общата курсова доза за възрастни и деца е 25 mg/kg т.м. за 3 дневен курс (10 – 10 – 5 mg/kg т.м. дневно)

Primaquine phosphate\* tabl. 15 и 7,5 mg (base), АТС P01BA03

Прилага се за противорецидивно лечение, след приключване на лечебния курс с Chloroquine.

Дозировка при възрастни – х 15 mg дневно за 14 дни. Дозировка при деца – х 0,5 mg/kg т.м. дневно за 14 дни.

Критерии за оценка на ефикасността на прилаганата терапия – виж неусложнена тропическа малария.

Забележка: При случаи на малария терциана от райони с установена резистентност на причинителя към Chloroquine (предимно страни от Югоизточна Азия), терапевтичното поведение е както при неусложнена тропическа малария.

*Малария, предизвикана от Plasmodium malariae*

Включва: смесени инфекции, предизвикани едновременно от Plasmodium malariae и всеки друг вид плазмодий, освен Plasmodium falciparum и Plasmodium vivax

Не включва: случаи на смесена инвазия с Plasmodium:

- falciparum (B50.—)
- vivax (B51.—)

*B52.0 Малария, предизвикана от Plasmodium malariae с нефропатия*

B52.8 Малария, предизвикана от Plasmodium malariae с други усложнения B52.9 Малария, предизвикана от Plasmodium malariae без усложнения

Малария, предизвикана от Plasmodium malariae, БДУ

Chloroquine phosphate tabl. 250 mg (150 mg base), АТС P01BA01

Общата курсова доза за възрастни и деца е 25 mg/kg т.м. за 3 дневен курс (10 – 10 – 5 mg/kg т.м. дневно)

Не се прилага противорецидивно лечение с Primaquine phosphate.

Критерии за оценка на ефикасността на прилаганата терапия – виж неусложнена тропическа малария.

Други видове паразитологично потвърдена малария с МКБ B53.0 Малария, предизвикана от Plasmodium ovale

Не включва: смесени случаи с *Plasmodium*:

- *falciparum* (B50.—)
- *malariae* (B52.—)
- *vivax* (B51.—)

Лечебният алгоритъм е идентичен с този при малария предизвикана от *Plasmodium vivax*.

Критерии за оценка на ефикасността на прилаганата терапия – виж неусложнена тропическа малария.

МКБ B54 Малария, неуточнена

Клинично диагностицирана малария без паразитологично потвърждаване

Лечебният алгоритъм е идентичен с този при малария предизвикана от

*Plasmodium falciparum* – неусложнена.

Критерии за оценка на ефикасността на прилаганата терапия – виж неусложнена тропическа малария (122).

Други утвърдени терапевтични схеми:

а) Лечение за възрастни, с *P.vivax* и *P.ovale per os*: Chloroquine (Artrochin, Delagil, Resochin) tb. 0.250 гр., (0.150 гр. основа) табл., амп. 2 и 5 мл (5% р-р). Дава се за възрастни (вкл. бременни) – първи ден 1,5 гр. (в два приема – 4 табл., аминокинолинови препарати – Primaquine\*, табл. 15 мг и 7.5 мг, в доза по 15 мг (7.5мг/12 часа) дневно за 14 дни. При лечение болният се изследва за ГбФДГ – дефицит (опасност от интравенозна хемолiza). При *P. malariae*: Chloroquine табл. 0.250 гр., за възрастни – първи ден 1 г (2 табл. + 2 табл. през интервал от 6-8 часа); втори ден – 0.5 гр. и трети ден 0.5 гр.

б) Лечение на не усложнена тропическа малария;

Chininum (sulphuricum/dihydrochloridum\*) табл. 0.50 гр. и 0.200 гр., амп. 1 мл – 150 мг, 250 мг и 300 мг. 25 мг/кг дневно, за 5-7 дни; дневна доза е 600 мг през 8 часа за 7 дни; дозата за деца е 10 мг/кг на всеки 8 часа за 3-7 дни; Mefloquin (Lariam) табл. 0.250 mg (15 мг/кг, за имунни и 25 мг/кг за неимунни лица) (за възрастни – 4 + 2 табл. през 6 часа) – един ден, или два дни по 3 табл. Детските дози са част от дозата за възрастни по следната таблица: до 2 г.-1/8-1/4 табл.; от 2 до 6 г.-1/4 табл. – 1/2; от 6-12 г.-1/2-2/3 табл.; над 12 г.-3/4-1.0.

При резистентност към Mefloquin се назначава Malaron (Atovaquon+Proquanil) – за възрастни по 4 табл. Дневно за 3 дни; при деца от 1 до 20 кг=1 табл.; от 21 до 30кг=2 табл; от 31 до 40 кг=3 табл; над 41 кг=4 табл. Не се назначава на деца под 10 кг!

Riamet\* табл. 0.140 гр. (Artemether 20 мг + Limefantrine, 120 мг). Дозира се по 8 табл. в два приема (2x4 табл.), два или три последователни дни (в зависимост от паразитемията и състоянието на болния).

Комбинирани препарати: Fansidar\* табл. 0.500 гр., 3 табл. еднократно, амп. 2.5 мл; Fansimef табл. 0.775 гр., 3 табл. еднократно; Metakelfin табл. 0.5 гр., 15-20 мг/кг за 2-3 дни; Halfan\* 24 мг/кг; растителен екстракт на артемизина – Artemsin\* (Qinghaosu) капс. 250 мг, по 10 мг/кг 3 дни; Artemether\* caps., 50 мг; dihydroartemisinin табл. 20 мг; Paluther\*, Artesunat\* табл. 50 мг; синтетични препарати – Pyronaridine и други.

в) Лечение на усложнена тропическа малария (маларийна кома): Парентерално (интравенозно или интрамускулно) лечение с Chloroquine се прилага при болни не можещи да преглъщат в кома, пристигащи от страни, които не е регистрирана резистентност на *P. falciparum*. Chloroquine (diphosphate или sulphate) – дозира се по 10 мг/кг в 10 мл/кг изотоничен р-р (5% р-р Chloroquine diphosphate амп. 2 мл.-0.2 мл/кг) много бавно i.v. за 4 часа или субкутално 3.5 мг/кг на всеки 6 часа до обща доза 25 мг/кг. При възвръщане на възможността за гълтане от пациента лечението продължава перорално.

Интравенозно Chininum dihydrochloridum\*, амп. 2 ml. (300 мг онсова в 1 ml), дозира се за възрастни и деца по 10 мг/кг в 10 мл/кг 5%, р-р на глюкоза за 4 часа, (повторна инфузия) след 8-12 часа) обща доза 30 мг/кг. Doxycyclini – i.v. (за пациенти от Африка за 7 – 10 дни). Не се препоръчва хинин при бременни.

Артемизиновите препарати имат по-бързо действие при отстраняване на паразитемията, нормализиране клиничното състояние на болните. Artemether (монотерапия) прилага се i.m., еднократно: първи ден в доза 3.2 мг/кг, а в следващите дни по 1.6 mg/kg в течение на 7 дни. По-целесъобразно е назначаването на комбинирана терапия: Artemether в доза 3.2 мг/кг един път дневно в продължение на 3 дни + Mefloquin по 15 мг/кг – еднократно за 2 дни или по 25 мг/кг в два приема за 2-3 дни.

Болните от малария и носителите задължително се хоспитализират и лекуват в отделение по паразитни болести, или вътрешно и детско отделение, а болните в увредено състояние в клиника с реанимация.

След микроскопско доказване на маларийните плазмодии се изпраща бързо известие в РЗИ, от където съобщава в МЗ. Изписването на пациентите става след трикратно отрицателни резултати за малария в изследваната периферна кръв.

### Профилактика

а) Лична. Българските граждани, заминаващи за страна с ендемично разпространена малария трябва да провеждат индивидуално химиопрофилактика. Тя започва една седмица преди заминаване с един от следните препарати: Chloroquine 1 табл. през ден за възрастни, при деца по 5 мг/кг седмично, по време на престоя и 4-ри седмици след напускане на района се приема 1 табл. 2 пъти седмично; Proguanil (Paludrine) табл. 100 мг, по 3 мг/кг дневно преди, по време на престоя и след завръщането по 2 табл. дневно в комбинация Chloroquine по 5 мг/кг в горепосочените дози; Mefloquine (Lariam) табл. 0.250 мг/кг седмично – първата седмица преди заминаването, по време на престоя и три седмици след завръщането по 1 табл. седмично; Doxycycline (Vibramycine) от 100 мг по 1.5 мг/кг дневно – преди заминаването (1-2 дни по 1 капс. дневно), при престоя и 4 седмици след завръщането по 1 капс. дневно. Не се препоръчва при деца под 8 години и при бременни жени.

Продължителността на химиопрофилактиката с Doxycycline не трябва да превишава 4 месеца.

Междусезонна химиопрофилактика. Провежда се на лица боледували от триденна малария (*P.vivax* и *P.ovale*), които не са лекувани радикално (Primaquin\*, 15 мг/дневно за 14 дни).

б) Обществена, Ранно откриване, диагностициране и радикално лечение на болните (носителите) в стационарни условия. Задължителна регистрация съобщаване в РЗИ и МЗ; системна борба срещу комарите чрез провеждане на хидромелиоративни мероприятия – пресушаване на блатата и застойни водоеми, лавицидна обработка на биотопите; инсектицидна обработка, механични методи, зообариери и др.; биологични методи на борба – развъждане във водоемите на рибки (*Gambusia*); в огнището се извършва епидемиологично и ентомологично проучване, определят се биотопите на комари; в периода на ефективно заразяване на комарите се назначават по епидпоказания гаметотропни препарати (Pyrimethanmine 25 мг един път месечно) (8).

в) Диспансеризация. Преболедувалите малария лица и носителите се диспансеризират след лечение – прекаралите *M.vivax* и *M.ovale* за 3 години и преболедували *M.malariae* и *M.falciparum* за 1 година. През този период при фебрилитет тези лица се изследват за малария. Личният лекар написва в здравният картон на пациента знакът М и годината на завръщане от страна с ендемично разпространена малария (1).

## 1.7 Ваксиниране против Малария и доставка на лекарства за лечение на Малария в България

Съществуващите лекарствени продукти за лечение на малария, които се използват в прекалено малко количество опаковки и тогава лечението на конкретен пациент, става с неразрешени за употреба в Република България лекарства, доставени по специална поръчка на лечебно заведение за болнична помощ. Този процес се регламентира с наредба за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина е № 10 от 17.11.2011 г. (Издадена от министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 95 от 2.12.2011 г., доп., бр. 24 от 12.03.2013 г.) (123).

През 2015 година в Света за пръв път е регистрирана и разрешена за употреба ваксината за възрастни Mosquirix известна още като RTS,S. Към настоящия момент се провеждат клинични изпитвания в централна Африка на ваксината при деца. Създадените досега други противомаларийни ваксини се намират все още експериментална фаза.

Противомаларийните ваксини са подходящи за прилагане в масови кампании за всички възрасти, включително жени в детородна възраст, бебета и възрастни хора. Естествено придобит имунитетът към половите стадии на маларийния паразит се развива по-силно в по-зряла възраст и поради това изключването на възрастните хора от имунизационни кампании все още може да позволи достатъчно намаляване на предаването на малария. Бебетата (на възраст под 12 месеца) могат да бъдат пропуснати, въпреки че това не би било за предпочитане, тъй като кърмачетата допринасят за предаването на болестта и това би изключило възможността за рутинна имунизация преди 12-месечна възраст (124).

Успехът на съвременните ваксини значително намалява общата тежест на инфекциозните заболявания, особено при детските инфекции (125)(126). Въпреки това, в Африка на юг от Сахара, детската тежест на маларийната болест остава значителна дори при широкото използване на векторни контролни интервенции и ефективно лечение, които значително намаляват заболеваемостта и смъртността. Тъй като ваксините се въвеждат за по-сложни заболявания, разработването на ваксина срещу малария се е превърнало в основен глобален здравен приоритет. Първата стратегическа цел в пътната карта на ваксините срещу малария на Световната здравна организация е разработването на маларийни ваксини със защитна ефикасност срещу клинична малария от поне 75% за 2 години, за да се прилагат при подходящи групи в риск в ендемични от малария райони, с усилена доза, прилагана не по-често от веднъж годишно (127).

Между 2009 и 2014 г. е проведено широкомащабно проучване фаза 3 сред деца на възраст 5-17 месеца и резултатите разкриват, че ваксинацията е предотвратила 4 от 10 случая на неусложнена малария и 3 от 10 случая на тежка малария. Това е една от най-големите причини за парично бreme и забавен растеж на БВП поради загуба на производителност и отсъствия на децата в училищна възраст. Предотвратяването и ефективността на контрола върху маларията се възпрепятстват от нарастващата резистентност на паразитите към лекарства против малария, лошата достъпност и неравномерното разпределение на здравните грижи, неадекватната инфраструктура на здравните услуги и нарастващото население (128). Ваксина е способна да намали тежката и сложна малария, както и свързаната с нея смъртност, която е основна стратегия на обществено здраве. Ваксините, блокиращи предаването на малария, могат да помогнат за прекъсване на цикъла на предаване на малария, като се съсредоточат върху защитата на общността, а не върху индивидуалната защита. Въпреки това, когато се въвеждат нови терапевтични техники в общността, приемането е толкова важно, колкото и ефикасността (129). Разбиранията на хората за заболяванията и желаните въздействия на терапиите, които имат за цел да предотвратят заболявания, според модела на вярванията в здравето, са основни двигатели на отношението на хората към здравните интервенции (130). В исторически план провалът на одобрена ваксина в региона винаги се дължи на липса на участие на общността. През последните години се наблюдава нарастващо признание за значението на участието на общността в прилагането на модерни клинични изследвания и базирани на общността превантивни стратегии. Ефективното използване на участието на общността обаче се възпрепятства от няколко фактора, включително идентифициране на действителните заинтересовани страни и оценка на тяхното ниво на участие (131). Наскоро откритата ваксина срещу малария RTS, S/AS01 е забележителен крайъгълен камък към изкореняването на маларията, но нивото на приемане, особено в страните с ниски и средни доходи, може да представлява пречка, която трябва да бъде преодоляна. Исторически погледнато, лошите кампании за ваксиниране в различни региони, включително африкански и азиатски територии, са предизвикали резерви по отношение на успешното приемане на ваксини срещу малария в ендемичните региони. Например Нигерия преди е имала най-голям брой случаи на полиомиелит, което се е дължало на ниското покритие на ваксинациите в страната и спазването на правилата. По същия начин Пакистан и Афганистан също са обвинени за неуспеха да се изкорени полиомиелитът поради неефективни програми за ваксиниране (132). Ваксината RTS, S/AS01 е малко вероятно да

бъде квалифицирана като много жизнеспособна ваксина за кърмачета, поради ниската наблюдавана ефикасност. Въпреки това RTS, S/AS01 ваксините вече ще бъдат оценявани чрез широкомащабна пилотна програма за изпълнение при деца от 5 до 17 месеца в три района на Субсахарска Африка: Гана, Кения и Малави (133).

Продължава работата и за повишаване на ефикасността на ваксината RTS, S / AS01 и последните данни показват, че промяната на времето и количеството на четвъртата доза може да доведе до по-голяма ефективност и подобряване на резултатите от общественото здраве (134)(135). В RTS, S/AS01. Проведено е предизвикателно проучване на здрави възрастни, с фракционна трета доза и фракционно усилване. Ефикасността срещу клинично експресираният заболяване е била 86,7% (66,8–94,6- 95% доверителен интервал) при първото подлагане на изпитване (3 седмици след третата доза) и 43% (-9 до 70 95% доверителен интервал) при второто подлагане на изпитване (8 месеца след първото предлагане на изпитване). В групата, получила фракционно усилване (четвърта доза) 8 месеца след първото подлагане на изпитване, ефикасността е била 90% (36–98 95% доверителен интервал) при второто подлагане на изпитване. Имунологичната причина за тази разлика не е напълно изяснена, въпреки че отчасти може да се дължи на подобрен афинитет на антителата (135).

В Приложение 1 е представена статистика по континенти, страни, малариен сезон, разпространение на маларията и риск от заразяване, вида на причинителя, резистентност.

## 1.8 Законодателство в областта на ОЗТ

### Законова рамка

Присъединяването на България към Европейския съюз през 2007 г. и участието ѝ в Споразумението CADREAC улеснява установяването на стандартите на лекарствената регулация на ЕС. Прилагането на действащия и към момента Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) е един важен фактор в това отношение. Той бива приет през 2007 г., за да приведе българската нормативна рамка в съответствие с европейските стандарти, но оттогава е изменян над 35 пъти. Обсегът на ЗЛПХМ е широк и обхваща ролята и отговорностите на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) като регулаторен орган, занимаващ се с разрешението за употреба на лекарствените продукти, дистрибуцията, вноса, рекламата и пр., както и с разпоредбите относно ценообразуването на лекарствата със и без лекарско предписание (ОТС) и създаването и поддържането на Позитивния лекарствен списък (ПЛС). За регистриране на продуктите се предвиждат централизирани, децентрализирани и национални процедури.

Освен от ЗЛПХМ и различните му изменения, секторът се управлява и от значителен брой други закони и наредби, по-важни от които са:

- Закон за здравето (в сила от 1 януари 2005 г.);
- Закон за лечебните заведения (136);
- Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти (137);

Наредба № 4 за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти (138);

- Наредба № 10 за условията и реда за заплащане на лекарствени продукти, диетични храни по чл. 262, ал. 6, част 1 на ЗЛПХМ, както и лекарствени продукти за здравни дейности по чл. 82, ал. 2, част 3 на Закона за здравето (139);
- Наредба № 28 за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти (140);
- Наредба № 34 за реда на заплащане от републиканския бюджет на лечението на българските граждани за заболявания извън обхвата на задължителното здравно осигуряване (141);
- Наредба № 38 за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично (142);
- Наредба № 39 за принципите и изискванията на Добрата дистрибуторска практика (143); и
- Наредба № 40 за определяне на основния пакет от здравни дейности, гарантирани от бюджета на НЗОК (24 ноември 2004 г.) (144).

През 2015 г. оценката на здравните технологии е въведена в България. Тя е задължителна за включването на нови лекарства (с ново международно непатентно наименование) в ПЛС. Лекарствата, включени в ПЛС, са оценявани по няколко критерия като ефективност, терапевтична ефикасност и безопасност, както и въз основа на фармакоикономически анализ. Оценката на здравните технологии по това време се осъществява от специална Комисия към Директора на НЦОЗА. През 2016 г. беше утвърден състава на първата комисия за ОЗТ. Тя се състоеше от 13 члена - представители на МЗ (3-ма), НЗОК (2-ма), Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти (НСЦРЛП) (3-ма), Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) (2-ма) и НЦОЗА (3-ма).

Фармацевтична компания, кандидатстваща за включване на лекарство в ПЛС, трябва да предостави задължителен набор от документи, изготвени въз основа на изчерпателна методика, описана в наредбата за ОЗТ. Този набор от документи се оценява от експерти (лекари, фармацевти и икономисти), определени от комисията по ОЗТ от списък с експерти с опит в областта на съответното лекарство. Комисията към НЦОЗА отговаря за окончателните препоръки към НСЦРЛП, който поддържа ПЛС. В случай на положителна препоръка от комисията по ОЗТ, НСЦРЛП взема решение за точното ниво на реимбурсиране на новото лекарство. НСЦРЛП може да включва в ПЛС лекарства с отрицателна оценка на тяхната клинична ефикасност или ефективност на разходите. Въпреки това терапевтичният ефект на такива лекарства трябва да бъде проследен и анализиран 3 години след включването на лекарството в ПЛС. Всички доклади за ОЗТ се публикуват на интернет страницата на комисията (145).

През януари 2022 г. на територията на Европейския съюз влезе в сила новият Регламент (ЕС) 2021/2282 на Европейския парламент и на Съвета от 15 декември 2021 година относно оценката на здравните технологии („Регламента за ОЗТ“) Същият цели да хармонизира (но не и напълно да централизира) по настоящем фрагментираната в различните държави процедура по оценка на здравните технологии на иновативните лекарствени терапии, които навлизат на пазара на Европейския съюз. Регламентът за ОЗТ ще се прилага поетапно от 12 януари 2025 г. като Европейската комисия вече е одобрила план за имплементация до тази дата, който включва основно създаването на информационните ресурси, необходими за неговото функциониране, създаването на новите

транснационални органи, които ще участват в приложението на Регламента и обучение на компетентните национални органи.

### **Оценката на здравните технологии в настоящия момент**

Към настоящия момент в Европейския съюз има много по-слабо ниво на хармонизация на извършваните ОЗТ в държавите-членки. С Директива 2011/24/ЕС на Европейския Парламент и на Съвета от 9 март 2011 година за упражняване на правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване („Директива 2011/24/ЕС“) е въведен механизъм за доброволно сътрудничество между държавите членки при извършване на ОЗТ. В съображенията към Регламента за ОЗТ е посочено, че в годините са извършени едва няколко подобни общи трансгранични сътрудничества като не ни е известно България да е взела участие в същите. Поради горното, досега по отношение на ОЗТ винаги е била водеща националната правна уредба.

В България към настоящия момент се предвижда извършване на ОЗТ за лекарствени продукти и медицински изделия, заплащани с публични средства:

- Уредбата за извършване на оценката за ОЗТ на лекарствени продукти е поместена в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина („ЗЛПХМ“) и Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти („Наредбата за цените“). ОЗТ се извършва за (i) лекарствени продукти с нови международни непатентни наименования, които до този момент не са били включени в Позитивния лекарствен списък („ПЛС“); (ii) лекарствени продукти, включени в ПЛС – при заявено разширяване на терапевтичните показания, за които до момента не е заплащано с публични средства; (iii) за други категории лекарствени продукти – след мотивирано искане от Министерството на здравеопазването („МЗ“) и Националната здравноосигурителна каса („НЗОК“). Компетентният орган е Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти („НСЦРЛП“) като наред с други документи, заявителите на ОЗТ следва да представят пред същия и ОЗТ на същия продукт от Великобритания, Франция, Германия и Швеция. НСЦРЛП не е правно обвързан с изводите на здравните органи в тези държави и може да вземе решение в противен смисъл, формулирайки негативен извод за съотношението полза-разходи, при извършване на заявена пред органа ОЗТ.
- Извършването на ОЗТ на медицински изделия е уредено със скорошна промяна (от декември 2021 г.) в Наредба № 7 от 31.03.2021 г. за условията и реда за съставяне на списък на медицинските изделия по чл. 30а от Закона за медицинските изделия и за определяне на стойността, до която те се заплащат („Наредба № 7“). Оценката се извършва за следните медицински изделия, за които е заявено заплащане от НЗОК по чл. 30а от ЗМИ: (i) следните нови групи медицински изделия: клас IIb и клас III медицински изделия и клас D медицински изделия за инвитро диагностика; (ii) други категории медицински изделия – алтернативно се представя ОЗТ или резултати от рандомизирани клинични изпитвания. ОЗТ се извършва от специализирана комисия в НЗОК. Спецификата тук е, че заявленията следва да се подадат до 30 април на съответната година и са разглеждат до 30 юли. Заявления, подадени в по-късен

момент се разглеждат през следващата година. За разлика от уредбата при лекарствените продукти, при ОЗТ на медицински изделия не е необходимо да се представят извършени ОЗТ в други държави.

## **Основни промени, които се въвеждат с новоприетия Регламент за ОЗТ**

Основна цел на Регламента за ОЗТ е да бъде въведено ниво на хармонизация между извършваните ОЗТ от различни държави членки, което да (i) намали административната тежест за разработчиците на здравни технологии (най-често – иновативни фармацевтични компании) като се предвижда, че разработчиците следва да подават само едно заявление и само един комплект документи за извършване на ОЗТ; (ii) увеличи правната сигурност за разработчиците на здравни технологии като създаде механизми, които да препятстват самоволния отказ от издаване на положителна оценка за ОЗТ от държава-членка при наличие на положително становище на централно ниво (макар че се запазват някои правомощия за отказ на национално ниво, както ще посочим по-долу).

За целите на тази централизация, с Регламента за ОЗТ се създава нов европейски наднационален орган – Координационна група на държавите членки за оценка на здравните технологии („Координационната група“).

Регламентът определя широки компетенции на Координационната група, основните, сред които, са: (i) определяне на методически насоки за съвместна работа, (ii) приемане на подробни процедурни стъпки и срок за провеждането на съвместни клинични оценки и съвместни научни консултации; (iii) създаване и координиране на подгрупи, които осъществяват основната част от правомощията на Координационната група, а именно, за приемане на (i) съвместни клинични оценки; (ii) съвместни научни консултации; (iii) идентифициране на нововъзникващи здравни технологии; (iv) разработване на методически и процедурни насоки.

Основното правомощие на Координационната група е извършването на съвместни клинични оценки, което може да оприличим на издаване на рамкова оценка на здравните технологии на европейско ниво.

Не всички видове здравни технологии попадат в обхвата на задължението за извършване на съвместна клинична оценка на европейско ниво, както и не за всички видове здравни технологии това задължение се прилага от един и същ момент. В обхвата на задължението за съвместна клинична оценка попадат следните здравни технологии:

Лекарствени продукти, съдържащи технологии, посочени в Приложение № 1 към Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 (например: лекарствени продукти с рекомбинантна ДНК-технология, лекарствени продукти за рак, диабет, СПИН, автоимунни и вирусни заболявания и др.). Други такива лекарства са:

- Лекарствените продукти, за които се издава разрешение за употреба по централизирана процедура
- Лекарствени продукти, съдържащи нова активна субстанция, за която не е имало разрешение в Общността към датата на влизането в сила на Регламента;
- Лекарствени продукти, за които е одобрено ново терапевтично показание, при което одобрение е публикуван доклад за съвместна клинична оценка;
- Клас IIb или III медицински изделия, за които (i) е извършена процедура по клинична

оценка по чл. 54 от Регламент (ЕС) 2017/745 на Европейския парламент и на Съвета от 5 април 2017; (ii) За които ЕК е приела решение за подбор, че са предмет на съвместна клинична оценка на базата на критериите, посочени в Регламента за ОЗТ (сред които критерии са неудовлетворени медицински потребности, първи в съответния клас, голяма добавена стойност за ЕС и др.) („Решението за подбор“);

- Клас D медицински изделия за инвитро диагностика, за които (i) е извършена процедура по оценка на действието по чл. 48, параграф 6 от Регламент (ЕС) 2017/746 на Европейския парламент и на Съвета от 5 април 2017 г.; (ii) За които ЕК е приела Решение за подбор;

Регламентът предвижда поетапно въвеждане на задължителни съвместни клинични оценки на различни дати за различните видове продукти:

- *Считано от 12 януари 2025 г. – за лекарствени продукти с нови активни вещества, за лечение на рак и лекарствени продукти за модерна терапия съгласно Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета, както и за медицински изделия, посочени във влязло в сила Решение за подбор на ЕК;*
- *Считано от 13 януари 2028 г. – за лекарствени продукти – сираци съгласно Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета;*
- *Считано от 13 януари 2030 г. – за всички останали лекарствени продукти, попадащи под действието на Регламента за ОЗТ.*

В Регламента за ОЗТ подробно е описана процедурата по инициране на съвместна клинична оценка, задълженията и сроковете за представяне на доказателства от разработчиците на здравни технологии, приемането и обсъждането със заинтересованите страни на проектодоклад за оценка, както и одобряването на окончателен доклад за съвместна клинична оценка. Обхватът на оценката включва по-специално всички съответни параметри за оценката по отношение на: (i) популацията от пациенти; (ii) интервенцията или интервенциите; (iii) сравнителната алтернатива или алтернативи; (iv) здравните резултати.

Най-важният ефект от приемането на окончателен доклад за съвместна клинична оценка са последствията от това за националните органи, при процедура по одобрение на национална ОЗТ. В сила са няколко ограничения на правомощията на националните органи, които са длъжни да вземат предвид публикуваните доклади за съвместни клинични оценки и цялата друга информация, налична на информационните системи на Координационната група. Това не засяга компетентността на държавите членки да правят заключения относно цялостната клинична добавена стойност на дадена здравна технология в контекста на своята специфична здравна система и да разглеждат частите от тези доклади, които са от значение в посочения контекст. По аргумент на противното основание би могло да се заключи, че националните органи са длъжни да приемат заключенията относно клиничната добавена стойност, които не зависят от спецификата на националната здравна система.

- Следва да приложат досието, предоставено от разработчика на здравни технологии на Координационната група, както и публикувания окончателен доклад за съвместна клинична оценка към националния доклад за ОЗТ;
- Следва да не изискват на национално равнище информация, данни, анализи или други доказателства, представени от разработчика на здравни технологии на

равнището на ЕС;

- Следва незабавно да споделят с Координационната група всяка информация, данни, анализи и други доказателства, които получават от разработчика на здравни технологии.

На практика, наличието на приет доклад за съвместна клинична оценка с положително становище премества тежестта на доказване относно оценката на здравната технология от разработчика към националния орган, тоест – националният орган трябва изрично и подробно да се аргументира защо отказва издаването на положителна ОЗТ за технология, която е оценена положително на европейско ниво. Съответно, при липсващо или слабо аргументирано изложение за причината за подобна отрицателна ОЗТ от НСЦРЛП (за лекарствени продукти) или НЗОК (за медицински изделия), съответният разработчик на здравната технология би могъл да търси правата си по съдебен ред.

В допълнение към правомощието на Координационната група да приема съвместни клинични оценки (аналог на българската оценка на здравните технологии), с Регламента за ОЗТ се предвижда провеждане от Координационната група на няколко допълнителни вида оценки/консултации, които към настоящия момент не са познати на българската правна уредба:

Съвместни научни консултации – Целта на съвместните научни консултации е текущ обмен на информация за разработчиците на здравни технологии относно техните планове за развитие на дадена здравна технология. Тези консултации улесняват генерирането на доказателства, които отговарят на изискванията за подходящи доказателства за последваща съвместна клинична оценка на въпросната здравна технология. Дадена здравна технология е допустима за съвместни научни консултации ако има вероятност да бъде подложена на съвместна клинична оценка и ако клиничните изследвания и клиничните изпитвания все още са на етап планиране. Съвместните научни консултации не дават правнообвързващ резултат, но са полезни за фармацевтичните компании и държавните органи, тъй като се обменя предварително информация за продукт, с предстояща ОЗТ, респективно се повишава възможността оценката да е положителна;

Идентифициране на нововъзникващи здравни технологии – Координационната група прави необходимото за това да бъдат изготвяни доклади относно нововъзникващите здравни технологии, за които се очаква да имат значително въздействие върху пациентите, общественото здраве или системите за здравеопазване. Тези доклади разглеждат по-специално очакваното клинично въздействие и потенциалните организационни и финансови последици от нововъзникващи здравни технологии за националните системи за здравеопазване;

Услуги в областта на доброволното сътрудничество – Регламентът за ОЗТ предвижда, че Координационната група може да подпомага сътрудничеството и обмена на научна информация между държавите членки в областта на: (i) неклиничните оценки на здравни технологии, (ii) колективните оценки на медицинските изделия и медицинските изделия за инвитро диагностика, (iii) ОЗТ на продукти, различни от лекарствени продукти, медицински изделия или медицински изделия за инвитро диагностика, (iv) предоставянето на допълнителни доказателства, необходими за подкрепа на ОЗТ, (v) клиничните оценки на здравните технологии, за които все още не е започнала съвместна клинична оценка и

здравните технологии, които не подлежат на съвместна клинична оценка. По отношение на горните услуги би могло да се каже, че сътрудничеството през Координационната група е на доброволна основна, подобно на сътрудничеството чрез вече отменената Директива 2011/24/ЕС (146).

## **Регулаторни органи имащи отношения към процеса на ОЗТ**

Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) е подчинена на Министерството на здравеопазването и е отговорна за оценката и гарантирането на качеството, ефективността и безопасността на лекарствените продукти. Ролята ѝ включва:

- Разрешение за употреба на лекарствата;
- Разрешение и надзор над производството, вноса, продажбата на едро и на дребно на лекарства;
- Разрешение и надзор над клиничните изследвания;
- Реклама;
- Лекарствена безопасност и лекарствена информация;
- Класификация (опис) на лекарствата.

ИАЛ се финансира частично от бюджета на Министерството на здравеопазването, както и от приходи, генерирани от дейностите ѝ, които включват такси за лабораторни анализи, такси за приложение и оценка, такси за годишна регистрация и проверки по Добрите производствени практики (ДПП). Таксите и цените се определят от Министерския съвет.

Целта му е да подпомогне създаването на безопасни и ефективни здравни политики, които са фокусирани върху пациента, в стремежа да се постигне най-голяма полза. Въпреки своите цели по отношение на създаването на политики, ОЗТ трябва винаги да е стъпила здраво върху научни данни и методи (147).

С изменение на ЗЛПХМ от 2011 г. двете отделни комисии, отговарящи съответно за ценообразуването на лекарствата и за управлението на Позитивния лекарствен списък, бяха заменени с едно ново звено – Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти (наричан по-нататък Съвет по ценообразуване). Съветът по ценообразуване е бюджетно юридическо лице със статут на държавна комисия и седалище в София. Състои се от председател и 6-ма членове (от които 3-ма следва да са лекари или фармацевти, 2-ма – икономисти, и 2-ма – юристи, като всички трябва да имат стаж в съответните си специалности най-малко 5 години) и се подпомага от Секретариат.

Ролята на Съвета по ценообразуване включва регистриране на максималните продажни цени на дребно за лекарства без лекарско предписание и той взема решения за включване и ценообразуване на лекарствата в Позитивния лекарствен списък (ПЛС), както и определя максималните цени (тавани) за всички други лекарства. Механизмите и процесите на определянето на цените са уредени в ЗЛПХМ и са изложени по-подробно в Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти от 2013 г (Наредбата за ценообразуването).

Ролята на Съвета по ценообразуване включва също одобряване, отменяне или изменение на фармакотерапевтичните ръководства, както и на препоръките за алгоритми за лечение, предложени от националните консултанти, различни медицински дружества и

експерти. До този момент обаче не са представени в окончателен вид никакви ръководства, макар няколко от тях да се разработват понастоящем. Цените също могат да бъдат рутинно коригирани, за да се отчете инфлацията. В ЗЛПХМ се определят и времеви рамки за вземането на решения на Съвета по ценообразуване, както следва:

- 60 дни за включване в списъците и ценообразуване на нови отпускани по рецепта лекарства, които следва да бъдат включени в ПЛС;
- 30 дни за включване в списъците и ценообразуване на генерични лекарства и за определяне на максималните цени за отпускани по рецепта лекарства, които не подлежат на реимбурсиране, и на продуктите без лекарско предписание (ОТС), от датата на подаване на заявлението в Съвета по ценообразуване.

## 1.9 Приложение на ОЗТ в България

Приложение на съвременния процес по ОЗТ намираме единствено по отношение на медикаментите. В международен план оценката намира широко приложение при различни здравни технологии, у нас към дадения момент няма случай на разглеждане на медицински изделия, процедури или здравни политики. В бъдеще се очаква този факт да се измени, като се предполага, че в порядък от няколко години ще бъдат направени промени в посока на разглеждане немедицински изделия чрез ОЗТ. Първоначално в България съществува форма на институция за оценка, която е създадена с постановление на Министерски съвет (137), отговаряща за ценообразуването на лекарствени продукти, включване-то им в ПЛС и тяхното реимбурсиране. В България вече съществува национална комисия за ОЗТ, която оценява здравни технологии, като терапевтични, диагностични, скринингови или други здравни програми.

Основанията за решенията на Съвета по ценообразуване не се оповестяват публично. Малко заявления за включване на нови лекарства в ПЛС се отхвърлят. Всяко решение за отхвърляне на заявление за включване, промяна или изключване на лекарство от ПЛС или за утвърждаване на предложена цена може да бъде обжалвано пред Комисията по прозрачността. КП също е създадена по силата на ЗЛПХМ, членовете ѝ се назначават от Министерския съвет по предложения на Министъра на здравеопазването, Министерството на здравеопазването, Министерството на труда и социалната политика, Изпълнителната агенция по лекарствата, Националната здравноосигурителна каса, Българския лекарски съюз, Българския зъболекарски съюз, Българския фармацевтичен съюз, както и на пациентски организации и организации на фармацевтичната промишленост.

ПЛС се изготвя и утвърждава от НСЦРЛП, а за съществуващи лекарства се актуализира в началото на всеки месец. Нови лекарства се добавят само на 1 януари всяка година, а НСЦРЛП може да променя равнището на реимбурсиране на дадено лекарство в ПЛС само един път в годината, макар промени в цената да могат да се правят и по-често. Таванът на цената може да се увеличава най-малко 12 месеца след последното ѝ одобрение. Ако обаче доставчикът желае да намали тавана, това може да се осъществи по всяко време.

Наредбата за ценообразуването представя и процедурите за определяне на сумата за реимбурсиране на продуктите в реимбурсния списък. Здравното осигуряване относно лекарства и лекарствени терапии, често се основава на доказателства за сравнителна терапевтична ефикасност и разходна ефективност (148).

Концепцията за ОЗТ съществува вече няколко десетилетия, но именно

икономическата криза и фискалният натиск са причина за повишения интерес от страна на здравните власти към този инструментариум. В този ред на мисли, ние осъзнаваме взаимовръзките на тези теоретични елементи и практики с практиките на промоция на здравето (149). ОЗТ играе все по-активна роля при вземането на информирани решения за достъп до иновативни здравни технологии (150)(151). Прилагането ѝ позволява на здравните власти да балансират между клинични, икономически, социални, етични и други съображения при изразходването на публични средства за здравеопазване (152). Ефективното взаимодействие между институциите е диалог между професионалистите по здравни грижи и пациентите, които се явяват клиенти на комуникационния процес (153).

Оперативно процесът е организиран чрез въвеждането на работни комисии. До началото на 2019 г. те се утвърждават по препоръка на комисията по ОЗТ, като се назначават със заповед на директора на НЦОЗА. Една комисия е съставена от най-малко четирима членове, като председателят задължително е хабилитирано лице.

Основна част от експертите у нас са лекари, лекари по дентална медицина, фармацевти, икономисти, юристи, както и други по-слабо застъпени специалности.

Основните функции, които изпълнявала комисията по ОЗТ, са били свързани с извършване на предварителна оценка на подадените от фирмите ПРУ документи и анализа за ОЗТ, изготвят проекти на доклади за оценка на здравната технология. Председателят на комисията представя проекта на доклад пред Комисията по ОЗТ.

Включването на експерти в регистъра е ставало чрез процедура, изискваща кандидатът да подаде заявление до директора на НЦОЗА с лични и професионални данни, включително професионална автобиография.

Включването в регистъра става по желание на кандидата, съгласно чл. 10, ал. 1 от Наредба № 9 за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии към Националния център за обществено здраве и анализ (НЦОЗА) (154).

Набирането на експерти за включване в работни комисии е процес, налагащ подбор на специалисти от различни сфери на експертност. За тази цел директорът на НЦОЗА е изпращала писма до редица институции, като университетски болници, съсловни организации, университети и факултети, медицински дружества, научни дружества, национални консултанти. Проведени са 3 такива кампании в България (март 2016, май 2016, януари 2017), в които са изпратени над 1000 писма.

Също така честа практика е набиране на експерти въз основа на препоръки от членовете на Комисията.

Работните комисии могат да бъдат характеризирани със следните характеристики:

- Среден брой експерти в една комисия – 5,87;
- Една част от тях участват в няколко комисии ~ 30%.

Същевременно председател или член на работна комисия не може да бъде лице, което участва в дейности, свързани с разработването, производството, маркетинга или търговията на едро и дребно на оценявания лекарствен продукт.

Всеки член на работна комисия задължително попълва декларация за конфликт на интереси по образец, утвърден от Директора на НЦОЗА, като документите се съхраняват за срок от 10 години.

Проблем се оказват честите откази на водещи специалисти за участие в процеса, проблеми при изготвяне на проекта на доклад от страна на експертите, както и трудна комуникация между членовете на работната комисия.

Процесът на ОЗТ се въвежда в България с обнародването в ДВ. бр. 97 на Наредба № 9 от 01.12.2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравни технологии, издадена от Министерство на здравеопазването. Според текстовете на наредбата, оценката на здравните технологии се извършва задължително за лекарствените продукти, принадлежащи към ново международно непатентно наименование, което не е включено в съответното приложение на ПЛС (26). Следвайки хронологията на лекарствените регулации, България се съобразява с инициативите на Европейския съюз и се придържа към сроковете за имплементирането им. Спецификата на нормативната дейност в областта на здравеопазването на национално ниво е, че тя е силно административно, политически и пазарно обвързана.

Комисията за оценка на здравните технологии е консултативен орган към директора на НЦОЗА, който се състои от 13 членове, включително председател. Поименният състав на Комисията се определя със заповед на министъра на здравеопазването по предложение на институциите, представени в състава на комисията, и включва: трима представители на МЗ, двама представители на НЗОК, трима представители на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, двама представители на ИАЛ и трима представители на НЦОЗА. В състава на Комисията задължително се включва директорът на НЦОЗА.

Съгласно чл. 11 към Раздел II - Състав и организация на работа на Комисията за оценка на здравните технологии, заседанията на комисията са открити и закрити. На откритите заседания могат да присъстват представители на съсловни организации, заявители по чл. 16, ал. 1, представителни организации за защита правата на пациентите и други лица, които се уведомяват за датата и часа на заседанието при условия и по ред, определени от Комисията. В закрито заседание участват само членовете на Комисията и нейният секретар. По решение на Комисията на закрито заседание могат да присъстват и други лица. Необходимо е да се посочи ясно кой, освен фармацевтичните компании при изготвяне на лекарствените досиета, може и трябва да иска провеждането на ОЗТ и при какви условия и ред (27). Пациентът и пациентските организации нямат отредено място в комисията и към момента не участват пряко при изготвяне на оценки.

Считано от 1 април 2019 година, Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти извършва Оценка на здравните технологии на лекарствените продукти в България. Това става с промяна в чл. 259, ал.1, т. 6 от ЗЛПХМ (ДВ, бр. 102 от 2018 г.). Изменени са също и чл.1, т. 8 и Глава шеста от Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти (ДВ, бр. 26 от 2019 г., в сила от 01.04.2019 г.). с което цялостно процеса по ОЗТ е прехвърлен в НСЦРЛП.

## 1.10 Дефиниция и цел на ОЗТ

Оценката на здравните технологии (ОЗТ) е дефинирана за пръв път от Henshall и кол. през 1997 г., като *"форма на изследвания за политики, които систематично описват и изследват краткосрочните и дългосрочни последствия от гледна точка на здравето и използването на ресурсите за него, както и прилагането на технологиите в здравеопазването"*. ОЗТ се занимава с медицинските, организационните, икономическите и социалните последици от прилагането на здравните технологии или интервенции в рамките на здравната система. По своята същност, тя е мултидисциплинарна дейност, която систематично оценява ефектите на технологиите върху здравето, относно наличността и разпределение на ресурсите и тяхната ефективност за здравната система.

Целта на ОЗТ е да определи безопасните и ефективни здравни политики, които са подходящи за пациентите и постигат най-доброто лечение. Независимо от своите административни цели, ОЗТ трябва да бъде изградена върху научните изследвания и научни методики.

Оценката на здравните технологии е динамичен, бързо развиващ се процес, обхващащ различни видове оценки, които подпомагат взимането на информирани решения от реалния свят за стойността (т.е. ползите, рисковете и разходите) на нови и съществуващи технологии.

Концепцията за ОЗТ съществува вече няколко десетилетия, но в последно време икономическата криза и непрекъснато нарастващите разходи за здравеопазване в световен мащаб са причина за повишения интерес от страна на здравните власти към този инструментариум, който играе все по-важна роля при вземането на информирани решения за достъп до иновативни здравни технологии. Прилагането на ОЗТ позволява на политиците и мениджърите да балансират между клинични, икономически, социални, етични и други съображения при изразходването на публични средства за здравеопазване.

Оценката на здравните технологии е систематична оценка на свойствата, ефектите и другите въздействия на определена технология, вкл. финансови с цел да се информират тези, които вземат решения за клиничното приложение и финансирането на здравните продукти и услуги.

ОЗТ по принцип трябва да отговори на два основни въпроса – първо, оправдано ли е извършването точно на тази здравна процедура, услуга или терапия в сравнение с другите алтернативи, които могат да бъдат реализирани със същите ресурси и второ, убедени ли са здравните политици, че средствата трябва да бъдат изразходвани точно по този начин, а не по някакъв друг (49).

По-конкретно, ОЗТ трябва да даде отговор за наличието на следните предположения:

- 1. Съществува ли терапевтична или обществена нужда от конкретната терапия?*
- 2. Необходимо ли е диагностичният/лечебен/рехабилитационен подход или програма да бъде заплащан с публични средства и как това ще се отрази върху бюджета на фонда, който ще го реимбурсира (заплаща)?*
- 3. До каква степен обществото е склонно да заплати допълнително за новата терапия в сравнение със съществуващите алтернативи?*
- 4. Трябва ли наличните до момента алтернативи да бъдат изключени и/или препоръчани като възможности за избор от реимбурсната система, ако те имат по-ниска икономическа ефективност?*

Оценката на здравните технологии е научно обоснована методология, която дава насоки за вземане на решения на базата на доказателства и относно ценообразуването и реимбурсирането на здравни технологии и лекарствени терапии.

Целта е да се идентифицират онези здравни програми, стоки и услуги, които предлагат най-голяма стойност за единица разход, а политиките да вземат обосновани и информирани решения относно тяхното прилагане в практиката (52).

Следователно оценката на здравните технологии включва не само икономически анализ, но и оценка на ефикасност, ефективност и достъпност. Това определя ОЗТ като комплексна здравно-икономическа оценка, в която участват различни видове специалисти, като се използват общоприети правила за добра практика (53).

ОЗТ е мултидисциплинарен процес, който позволява да бъдат взети решения, основани на доказателства, касаещи здравната политика и клиничната практика. Процесът обобщава информация от различни области – медицина, епидемиология, биостатистика, икономика, право и етика и е насочен към събиране на наличната информация за здравните, икономически, социални и етични аспекти на употребата на здравните технологии, който се извършва систематично и прозрачно според общоприети принципи, с цел получаване на най-висока възможна валидност на резултатите. Всички тези области са се развили в посока към по-доброто приспособяване на ОЗТ към различни въпроси като: качество на живот, икономически и други социални ползи. Те сами по себе си също включват: повторно търсене на резултати, фармакоикономика, вземане на медицински решения и оценка на здравните технологии. Последната се отделя като самостоятелна област и е повече от просто регулаторна дейност. Тя се явява дори и като препятствие за пазарно навлизане, затова някои изследователи смятат, че е най-добре да се разглежда като „супер инструмент за достъп“. Процесът на ОЗТ е подкрепен и от напредъка в икономиката на здравеопазването, по-специално по отношение на методите за оценка, мерките за постигане на резултати и многото образователни дейности, които здравните икономисти започват да използват.



фиг. 8 Взаимовръзки на ОЗТ с други дисциплини Адаптирано от: J. Bridges и C. Johns 2007

ОЗТ е по същество процес на осигуряване и оценка на качествени сведения и знания под формата на доказателства за:

- Медицинската ефикасност
- Безопасност
- Икономическа ефективност на здравните технологии (56).

ОЗТ може да включва и допълнителен анализ на етични или правни въпроси (57).

## **Демографски, икономически и политически контекст на въвеждането на ОЗТ**

Демографската ситуация в световен мащаб играе важна роля в тенденциите на развитие на здравните системи и е важно тя да бъде взета под внимание при формиране на политиката на здравеопазване. Застаряващото население води до повишени здравни нужди, които се увеличават значително всяка година. Като се добави към това демографско явление и тенденцията за постоянно увеличаване на средната продължителност на живота, то финансовата криза в здравеопазването и недостигът на средства в него е трудно да бъдат предвидени. В България също има силно изразена тенденция към застаряващо население, като през последните 5 г. процентът на възрастовата група "65+" нараства средно с около 4-5% годишно. Към 2019 г. общо хората над трудоспособна възраст в страната са почти 25% от общото население. Средната продължителност на живота също нараства, както при мъжете, така и при жените.

Положителната тенденция в намаляването на детската смъртност продължава, но въпреки това тя остава над два пъти по-висока от средната за ЕС.

По отношение на здравното състояние на децата и учениците се наблюдава нарастване на заболяемостта, като основните здравни проблеми са наднормено тегло и затлъстяване, очните аномалии и болестите на нервната система. Комбинацията от увеличаване на продължителността на живота и ниски темпове на раждаемост създават големи икономически, фискални и социални предизвикателства пред страната. Очертаващата се демографска тенденция ще окаже значително отрицателно влияние върху потенциалния растеж на икономиката както в ЕС, така и България и ще доведе до голям натиск за увеличаване на публичните разходи за здравеопазване.

Съвременните разбирания на европейските здравни политици и мениджъри са, че чрез правилно регулиране на фармацевтичните пазари могат да бъдат постигнати спестявания, без това да се отрази на качеството на полагащите грижи.

Една от най-динамичните области в здравеопазването е разработването, проучването, производството и търговията с лекарствени продукти. Непрекъснатото повишаване на стойността на лекарствата води до по-големи печалби и в същото време ограничава възможностите на пациентите за ефективно лечение. Пазарът на фармацевтични продукти се характеризира с висока степен на регулиране поради високото ниво на обществена значимост, постоянно увеличаващите се разходи за лекарства и с оглед гарантиране на оптимално ефективното разходване на публични средства. Провеждането на адекватна лекарствена политика от страна на държавите ще осигури подобрен достъп до лекарства, минимизиране на здравния риск, ще повиши удовлетвореността на пациентите, ще доведе до намаляване на свръх употребата на лекарства. Целта трябва да е осигуряване на достъпно обществено здравеопазване, като се предостави на пациентите достъп до

съвременни и ефективни лекарствени продукти. Едновременното постигане на тези цели е немислимо без ефективно противодействие на неетичните и агресивни търговски практики в сферата на здравеопазването и лекарствената политика.

Само през 2013 г. 46 нови лекарствени продукти са получили разрешение за употреба по централизирана процедура от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА). В допълнение за 18 вече разрешени лекарства са били одобрени нови индикации. Годишният брой на одобрените за употреба лекарствени продукти непрекъснато нараства, като за 2017 г. ЕМА е издала положителни решения за 92 нови молекули и за 51 са разширени индикациите. През 2019 година агенцията е препоръчала 66 лекарства за одобрение, като 30 от тях са нови вещества. След като са налице нови възможности за лечение, пациентите и лекарите изискват подробна информация за ползите и вредите от тях в одобрените показания, за да се даде възможност за вземане на решения, касаещи лечението на конкретните пациенти. Тази информация се получава на базата на систематичен преглед на всички налични доказателства за новото лекарство. Такива прегледи се изискват и от медицинските общества за разработване на насоки за клинична практика, както и от създателите на здравни политики, за да могат да се вземат решения относно ценообразуването и реимбурсирането.

България е с най-висок относителен дял (35,3 %) на разходите за лекарствени продукти от общите разходи за здравеопазване. Следователно в нашата страна може с основание да се допусне, че има липса на лекарствена политика, благоприятстваща рационалната употреба на лекарствени продукти и контрола на публичните разходи, основан на фармакоикономически оценки и ОЗТ (65). Решението за заплащане на конкретна лекарствена терапия с публични средства трябва да бъде прозрачно, безпристрастно и базирано на ясни критерии, като решенията трябва да подлежат на преразглеждане.

През последните години в клиничната практика масово навлизат нови терапии – манифестен пример в това отношение са биологичните лекарствени продукти, които станаха основни терапевтични средства. Днес те представляват една голяма част от лекарствата на фармацевтичната индустрия, които се намират в стадий на предклинично или клинично разработване. Навлизането на биологичните терапии повдигна поредица от сложни регулаторни въпроси, както и значителни опасения от фармакоикономическа гледна точка, тъй като разходите за тези терапии са драстично по-високи в сравнение с конвенционалните лекарства.

Въпреки значителния им ръст, разходите за здравеопазване в нашата страна са най-ниските в ЕС.

През 2019 г. в България разходите за здравеопазване на глава от населението (коригирани с разликите в покупателната способност) са 1 273 евро —най-ниските в ЕС. Въпреки това разходите за здравеопазване на глава от населението са се увеличили значително през последното десетилетие, като между 2009 г. и 2019 г. са нараснали с 83 % в сравнение с едва 28 % в ЕС като цяло. Измерени като дял от БВП, разходите за здравеопазване в България възлизат на 7,1 %, което е под средната стойност за ЕС от 9,9 %, но е повече от 11 други държави от ЕС със сравними равнища на разходите за здравеопазване на глава от населението. Извънредната ситуация във връзка с COVID-19 също доведе до допълнително финансиране през 2020 г. в подкрепа на здравния сектор.

Макар че през 2019 г. разходите за директни плащания (ДП) от домакинствата са намалели до 38 % от общите разходи за здравеопазване, те все още са най-високите в ЕС и са много над средната стойност за ЕС от 15,4 %. Високите разходи за ДП от пациентите се дължат на доплащанията за много услуги, включени в здравноосигурителния пакет, директните плащания за услуги и нерегламентираните плащания. На лекарствените продукти за извънболнична помощ се падат около две трети от всички разходи за ДП от пациентите през 2019 г. което има значими последици за достъпа до лекарствата, отпускани по лекарскопредписание, и до останалите лекарства.

Разходите за здравеопазване са ориентирани предимно към болничната помощ и лекарствените продукти. С големия брой хоспитализации за лечение на състояния, които биха могли да се лекуват ефективно в условията на извънболничната помощ (включително сърдечна недостатъчност, астма и диабет), здравната система в България продължава да бъде твърде много ориентирана към болничната помощ. Въпреки че през 2019 г. в България разходите за болнична помощ на глава от населението възлизат на 509 евро — около половината от средната стойност за ЕС от 1010 евро, те представляват 40 % от всички разходи за здравеопазване в държавата в сравнение със средно 29,1 % разходи за болнична помощ в ЕС като цяло. Тези данни отразяват както концентрацията на разходите за болнична помощ в България, така и значително по-малкия бюджет за здравеопазване в сравнение с бюджета на повечето други държави от ЕС. Лекарствата са друго доминиращо перо в разходите за здравеопазване: въпреки че в абсолютно изражение разходите на глава от населението са с над 25 % по-ниски от съответните разходи в ЕС като цяло, на лекарствата се пада най-големият дял от разходите сред държавите от ЕС — 36,1 %, което е два пъти повече от средното за целия ЕС. Въпреки че от 2010 г. насам разходите за извънболнична помощ са се увеличили значително (от 3,7 % от всички разходи за здравеопазване на 18,3 %), през 2019 г. са възлизили едва на 233 евро на глава от населението. От друга страна, за здравна профилактика се отделят 3 % от общите разходи за здравеопазване в България, което е близо до равнището в ЕС като цяло (2,9 %) (155).

Почти всички участници на фармацевтичния пазар – лекари, фармацевти, представители на бизнеса и институциите, пациенти – описват и споделят наличието на определени интереси и взаимовръзки в процеса по изписването, отпускането и заплащането на лекарствата, без обаче да признават своята лична отговорност. Става въпрос за практики като включване на скъпи лекарства в позитивния списък без да се преценява дали ефективността им отговаря на цената и последващи неадекватни ограничения за режима на предписването им. Срещу всичко това много по-богати държави от нас отдавна прилагат различни мерки, за да защитят максимално интереса на цялото общество при разходването на средствата.

Няма съмнение, че разходите за запазване, укрепване и възстановяване на здравето са не просто разход, който можем или не можем да си позволим, а инвестиция с огромна възвращаемост за националната сигурност и просперитет.

Всичко това обосновава необходимостта и въвеждането на ОЗТ в България, а специфичният контекст на този процес в страната ни, се отразява върху неговото протичане.

## Глава II: Цел, задачи и методология

Целта на дисертационния труд е да се направи анализ на съвременното лечение на маларията и да се приложи подхода за оценка на здравните технологии при тази болест в България.

Обекти на изследване са пациентите с малария в България и организацията на здравната система за лечение на болестта в нашата страна.

За постигане на поставената цел са поставени следните задачи:

1. Да се проследи историческото развитие на научните и практически знания за лечението на маларията и да се обобщят и анализират различните фармакотерапевтични възможности при болестта малария;
2. Да се извърши сравнителен анализ на различните рискови за заразяване с малария страни и да се анализира тежестта на изследвания здравен проблем в България и да се изгради «път на пациента»;
3. Да бъде направен специфичен фармакоикономически анализ на стойността на профилактиката и лечението на маларията в България;
4. Да се направят предложения за подобряване на процеса на осигуряване на лекарства за лечение на малария в България;
5. Да се направи оценка на разходната ефективност на използването на химиопрофилактика чрез дърво на решенията и модел на Марков;
6. Да се анализира репозиционирането на лекарствени продукти за лечение на малария, на базата на провеждащи се клинични проучвания в момента.

Използвани са следните методи в дисертационния труд:

- ❖ Исторически метод за събиране на информация и данни за научното и практическо развитие в лечението на маларията;
- ❖ Документален метод на изследване на българската и гръцката правна уредба, свързана с лечението на заразните болести;
- ❖ Сравнително-правен анализ – изследвана е правната уредба, свързана със здравната информация, основно в две държави Р. България и Р. Гърция;
- ❖ Метод на сравнителния анализ при изследване на различните рискови за заразяване с малария страни;
- ❖ Фармакоикономически метод за изчисляване на стойността на профилактиката и лечението на маларията в България;

- ❖ Статистически метод за обработка на събраните данни със софтуер – Microsoft Excel, специализирана програма за моделиране TreeAge Pro 64-bit и ръчно по избрани критерии.

## Глава III: Анализ на резултатите от проведеното проучване

Най-важното за всяко едно заболяване е профилактиката за него. Тъй като по време на потенциален малариен сезон (за България той е от април до октомври), е нормално да се обърне внимание на опасността от внесени тропически паразитни заболявания (в случая малария), които представляват риск от възникване на местна трансмисия, това е основната дейност за предотвратяване на разпространение на болестта. След 1965 г. в нашата страна се наблюдават и има информация само за внесени случаи от ендемични страни, вследствие движението на хора. През 2021 г. в България са официално регистрирани 9 (девет) случая на внесена малария, причинена от *P. falciparum* (8) и *P. vivax* (1), от които 7 са български граждани и 2 са чуждестранни граждани. При двама от българските граждани изходът е бил летален.

Според описаното в световната научна литература, профилактиката на маларията може да се извърши в зависимост от риска, на който е изложен пациента за предаването ѝ, чрез няколко различни утвърдени във времето метода.

На заминаващите за маларични страни личният лекар е добре да препоръчва провеждане на химиопрофилактика с лекарства преди, по време на престоя и след завръщане в България. Таблицата за разпространение на маларията, рискът от заразяване, резистентност и препоръки за химиопрофилактика е публикувана на интернет страницата на НЦЗПБ, от отдел „Паразитология и тропическа медицина“.

През 2015 години СЗО прави и публикува на всички официални езици на организацията специална класификация на риска от малария. Допълнително към нея са посочени и различни по вид превантивни мерки за профилактика.

	<b>Риск от малария</b>	<b>Вид на превантивните мерки</b>
Тип А	Много нисък риск	Предпазни мерки срещу ухапвания от комари.
Тип В	Риск от не - <i>falciparum</i> малария	Предпазване от ухапвания от комари плюс химиопрофилактика с <i>chloroquine</i> или <i>doxycycline</i> или <i>atovaquone - proguanil</i> или <i>mefloquine</i> (изборът е съгласно данните за лекарствена резистентност, докладваните странични).
Тип С	Риск от <i>P. falciparum</i> малария	Предпазване от ухапвания от комари плюс химиопрофилактика с <i>atovaquone – proguanil</i> или <i>doxycycline</i> или <i>mefloquine</i> (изборът е съгласно данните).

табл. 4 Класификация на риска от малария и вид на превантивните мерки

*a/ Алтернативно за пътуващи в селски райони с нисък риск от малария, предпазните мерки за ухапвания от комари могат да се съчетаят с възможност за провеждане на спешно лечение (stand-by emergency treatment – SBET).*

*b/ В някои райони с множествена лекарствена резистентност, химиопрофилактика с меклокин вече не се препоръчва. Понастоящем тези области включват Камбоджа, Югоизточен регион на Мианмар и Тайланд.*

### Страни с разпространена местна малария<sup>3</sup>

Afghanistan	Gabon	Panama
Algeria*	Gambia	Papua New Guinea
Angola	Georgia*	Paraguay*
Argentina*	Ghana	Peru
Azerbaijan*	Greece*	Philippines
Bangladesh	Guatemala	Russian Federation*
Belize	Guinea	Rwanda
Benin	Guinea-Bissau	Sao Tome and Principe
Bhutan	Guyana	Saudi Arabia
Plurinational State of Bolivia	Haiti	Senegal
Botswana	Honduras	Sierra Leone
Brazil	India	Solomon Islands
Burkina Faso	Indonesia	Somalia
Burundi	Islamic Republic of Iran	South Africa
Cambodia	Iraq*	
Cameroon	Kenya	Sudan
Cape Verde	Republic of Korea, Democratic People's *	South Sudan
Central African Republic	Republic of Korea *	Suriname
Chad	Republic of Kyrgyzstan*	Swaziland
China	Lao People's Democratic Republic	Syrian Arab Republic*
Colombia	Liberia	Tajikistan
Comoros	Madagascar	Thailand
Congo	Malawi	Timor-Leste
Congo, Democratic Republic of	Malaysia	Togo
Costa Rica	Mali	Turkey*
Côte d'Ivoire	Mauritania	Uganda
Djibouti	Mayotte	United Republic of Tanzania
Dominican Republic	Mexico	Uzbekistan*
Ecuador	Mozambique	Vanuatu
Egypt	Myanmar	Bolivarian Republic of Venezuela
El Salvador	Namibia	Viet Nam
Equatorial Guinea	Nepal	Yemen
Eritrea	Nicaragua	Zambia
Ethiopia	Niger	Zimbabwe
French Guiana	Nigeria	
	Oman	
	Pakistan	

табл. 5 Списък на страните с разпространена местна малария

В нашата страна съществуват официално утвърдени препоръки за химиопрофилактика на Министерство на здравеопазването и Националния център по заразни и паразитни болести (156)(157).

<sup>3</sup> Съществува риск само от *P. vivax*

Препарат	Дозировка	Схема за възрастни *		
		Преди заминаване	Престой	След завръщане
<b>Chloroquine</b> табл. 0.250mg (150mg база)	1) 5mg база/kg т.м. седмично  2) 10mg база/kg т.м. седмично, ежедневно, 6 дни от седмицата	1 седмица преди заминаване  При ежедневни дозы – един ден преди заминаване	Възрастни: 300 mg база седмично еднократно  100 mg база седмично, разделена в 6 дни, с един свободен ден	4 седмици след завръщане
Комбиниран блистери – „травъл пак“  <b>Proguanil (Paludrine)</b> табл. 0.100mg + <b>Chloroquine (Avloclor)</b> табл. 0.250mg	>50 кг 200mg дневно (2 табл. дневно)  500mg седмично (2 табл. седмично през равни интервали)	1 ден преди заминаване:  2 табл.  1 табл.	2 табл. дневно  2 табл. седмично през равни интервали	4 седмици след завръщане по същата схема
<b>Mefloquine (Lariam)</b> табл. 0.250mg	5mg/kg т.м. седмично (възрастни: 250mg – 1 табл. седмично)	1-3 седмици преди заминаване 1 табл. седмично	1 табл. седмично	4 седмици след завръщане 1 табл. седмично
<b>Doxycycline** (Vibramycin)</b> табл. 0.100mg	1.5 mg/kg т.м. дневно възрастни: (1 табл. 100mg дневно)	1 ден преди заминаване 1 табл. дневно	1 табл. дневно	4 седмици след завръщане 1 табл. дневно
<b>Malarone</b> Комбиниран таблетки  1) педиатрични: <b>-Atovaquone</b> 62.5mg <b>-Proguanil</b> 25mg  2) за възрастни: <b>-Atovaquone</b> 250mg <b>-Proguanil</b> 100mg	11-20кг т.м. – 1 педиатрична табл. дневно  21-30кг т.м. – 2 педиатрични табл. дневно  31-40кг т.м. - 3 педиатрични табл. дневно  >40кг т.м. – 1 табл. дневно	1 ден преди заминаване 1 табл.  1 ден преди заминаване 2 табл.  1 ден преди заминаване 3 табл.  1 ден преди заминаване 1 табл.	1 табл. дневно  2 табл. дневно  3 табл. дневно  1 табл. дневно  Продължителност – 28 дни – 3 месеца	7 дни след завръщане 1 табл. дневно  7 дни след завръщане 2 табл. дневно  7 дни след завръщане 3 табл. дневно  7 дни след завръщане 1 табл. дневно
<b>Proguanil</b> табл. 0.100mg	3 mg/kg възрастни (2 табл. x100mg дневно)	1 ден преди заминаване - 1 доза (2 табл. x100mg )	Ежедневно 3 mg/kg дневно (2 табл. x100mg )	4 седмици след завръщане 3 mg/kg дневно (2 табл. x100mg )

**ЗАБЕЛЕЖКА:** \*При деца горните медикаменти се дозират в mg/kg т.м по същите схеми.]

\*\* Препоръчва се при пътуващи за кратко време (по-малко от 4 месеца) в райони с разпространение на малария тропика, причинявана от шамове на *P.falciparum*, резистентни към Mefloquine или при противопоказания за провеждане на химиопрофилактика с Mefloquine в случаите на резистентност към Chloroquine и/или Fansidar. Не се препоръчва профилактика с Doxycycline при деца под 8 годишна възраст и бременни жени.

табл. 6 Схема на химиопрофилактика в райони с разпространената малария

## Профилактика на маларията с лекарствени продукти и репеленти

В таблицата е представена калкулация на всеки профилактичен курс, описан в схемата за химиопрофилактика. Изчисленията са направени за пациент с тегло 80 кг.

Лекарствен продукт търговко/генерично име	дозировка за възрастни с тегло 80 кг		Схема за възрастни			цена в лева		
	метод на дозиране	еднократна/ дневна/сед мична доза	Преди заминава не в mg	Престой за месец/30 дни в mg	След завръщане	на доза	на дневна доза	за месец/30 дни
Chloroquine табл. 250mg - първа схема	5mg база/kg т.м. седмично	400	2800	1200	1200	0.42176	2.95232	1.26528
Chloroquine табл. 250mg - втора схема	10mg база/kg т.м. седмично, ежедневно, 6 дни от	800	5600	2500	2500	0.84352	5.90464	2.636
Комбинирани блистери – „травъл пак“ Proguanil (Paludrine) табл. 100mg	>50 кг 200mg дневно (2 табл. дневно)	400	400	12000	12000	5.0508	15.1524	15.1524
+ Chloroquine 250 mg табл.	500mg седмично 2 табл. седмично през равни интервали	1000	500	4000	4000	1.0544	0.5272	4.2176
Mefloquine (Lariam) табл. 250mg	250mg – 1 табл. седмично	250	500	1000	1000	3.5913	7.1826	14.3652
Doxycycline (Vibramycin) табл. 100mg	1 табл. 100mg дневно	100	100	3000	2800	1.692	1.692	50.76
Malarone Atovaquone 250mg Proguanil 100mg	>40кг т.м. – 1 табл. дневно	250	250	7500	1750	3.03083	90.9249	21.21581
Proguanil табл. 100mg	2 табл. x100mg дневно	200	200	6000	5600	2.5254	75.762	70.7112

табл. 7 Калкулация на всеки профилактичен курс описан в схемата за химиопрофилактика



фиг. 9 Калкулация в лева на един 30 дневен профилактичен курс за предотвратяване на малария

Други възможности за профилактика са:

- Защита на организма чрез репелент:

*Цена на репелент Кламакс (Clamax©) 50 ml – 7,70 лв.*

*Цена на репелент Аутан (Autan©) 15 лева – 15,00 лв.*

1. Една опаковка репелент приблизително стига за 5-10 дена за третиране на откритите участъци на кожата.
2. По-голяма сигурност се постига ползването на по плътни/дебели дрехи и обработването им с репелент в този случай стига за 3-5 дни.

- Защита чрез мрежи поставени на прозорците:

За защитата на един апартамент с 2 стаи и 1 кухня чрез мрежи против комари трябва да има поне по една мрежа на едно крило на прозорец и на входната врата.

Средна големина на крило на прозорец:  
*височина 1.50 м x ширина 0.70 м = 1.05 м<sup>2</sup>*

Средна големина на входна врата:  
*височина 2.0 м x ширина 0.8 м = 1.6 м<sup>2</sup>*

*Общо площта е равна на 1.05 м<sup>2</sup> x 3 крила на прозореца + 1.6 м<sup>2</sup> входна врата = 4.75 м<sup>2</sup>*

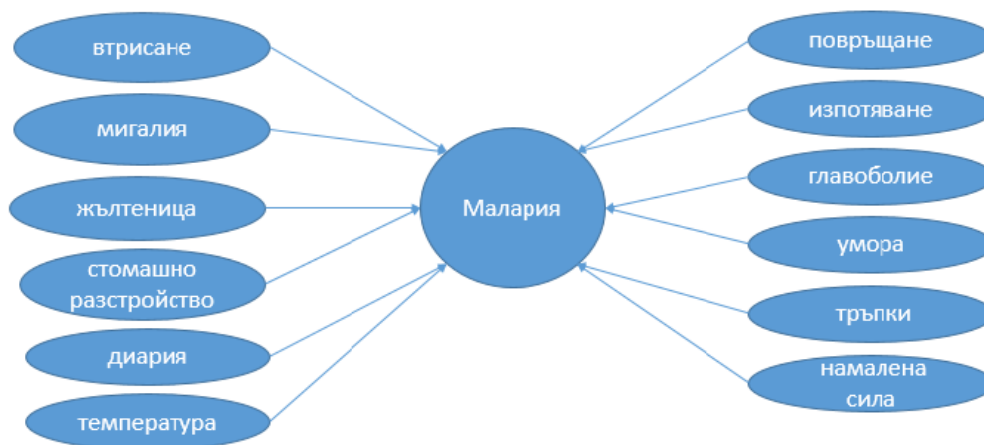
1. Цена на антирепелентна мрежа с магнити или мрежа закачена с двойно залепяща лепенка с квадратура между 1 и 2 м<sup>2</sup> е 10 лв. на квадратен метър.
  2. Цена на ролетна щора или монетарна чрез подвижна рамка между 1 - 2 м<sup>2</sup> е 100 лв. на квадратен метър.
- Защита на леглото за спане чрез поставяне на предпазна мрежа:

Защита чрез поставяне на мрежа/балдахин върху леглото – спалня с размери 1,6 м х 2,0 м – 60 лв.

Други методи за защита:

- Комарите обичат температурата на въздуха да е около 16°C и да има висока влажност (около 80-90%). Ето защо, повечето от комарите обитават сенчестите брегове на езерата, блатата, влажните мазета, влажните ливади и т.н. При температура на въздуха повече от 28°C комарите престават да летят. За това е добре да се стои на открити и слънчеви места далеч от водоемите.
- Силните миризми на етерични масла отблъскват комарите, както и витамините от група В. Множество етерични масла (лимон и евкалипт, лвандулово, канелено, мащерка, цитронела, чаено дърво и гераниол) може да се втриват в кожата или да се поставят в дифузери или изпарители. Стойността на един дифузер е приблизително 50 лева и ако той работи 24 часа, за етеричното масло, което би било употребено за стая с размер 20 м<sup>2</sup>, би била приложима разходна норма 2-5 лв. в зависимост от качеството на маслото.
- Съществуват и биоциди за изпаряване чрез изпарител, цената на който е около 10 лв. Възможно е и изпаряване чрез тлеещи свещи. Разходната норма на течност или ламинирани таблетки е в рамките 0,3 до – 0,5 лв. на ден за едно помещение с площ 20 м<sup>2</sup>. На тлеещите продукти стойността е по-висока и те покриват по малък период от време. Тлееща спирала прогонва комарите в рамките на 3 до 6 часа и стойността и варира от 0,5 до 0,7 лева.

Важно е пациентите, които идват от зоните с активна малария, да наблюдават състоянието си и при симптоми да уведомят общопрактикуващия си лекар, че идват от подобна зона, за да се прецени дали и какви стъпки да се предприемат, както и какви изследвания е необходимо да се направят. В зависимост от състоянието и силата на симптомите, пътят на пациента започва от общопрактикуващия лекар или звено за спешна помощ. Инкубационният период варира в зависимост от причинителя от 7 до 50 дни. Личният лекар или специалист по спешна медицина може да прецени при пускане на кръвна картина и хемоглобин, както биохимичните показатели АЛАТ, АСАТ и ГГТ, че се касае за остра паразитна инфекция. При съмнение пациентът може да бъде насочен в специализираните инфекциозна болница или отделение за допълнително изследване, където има бързи тестове, както и специалист, който може да диагностицира заболяването чрез микроскопско определяне на кръв. Следните симптоми може да са налични при пациент заразен с малариен паразит - виж (фиг. 10).

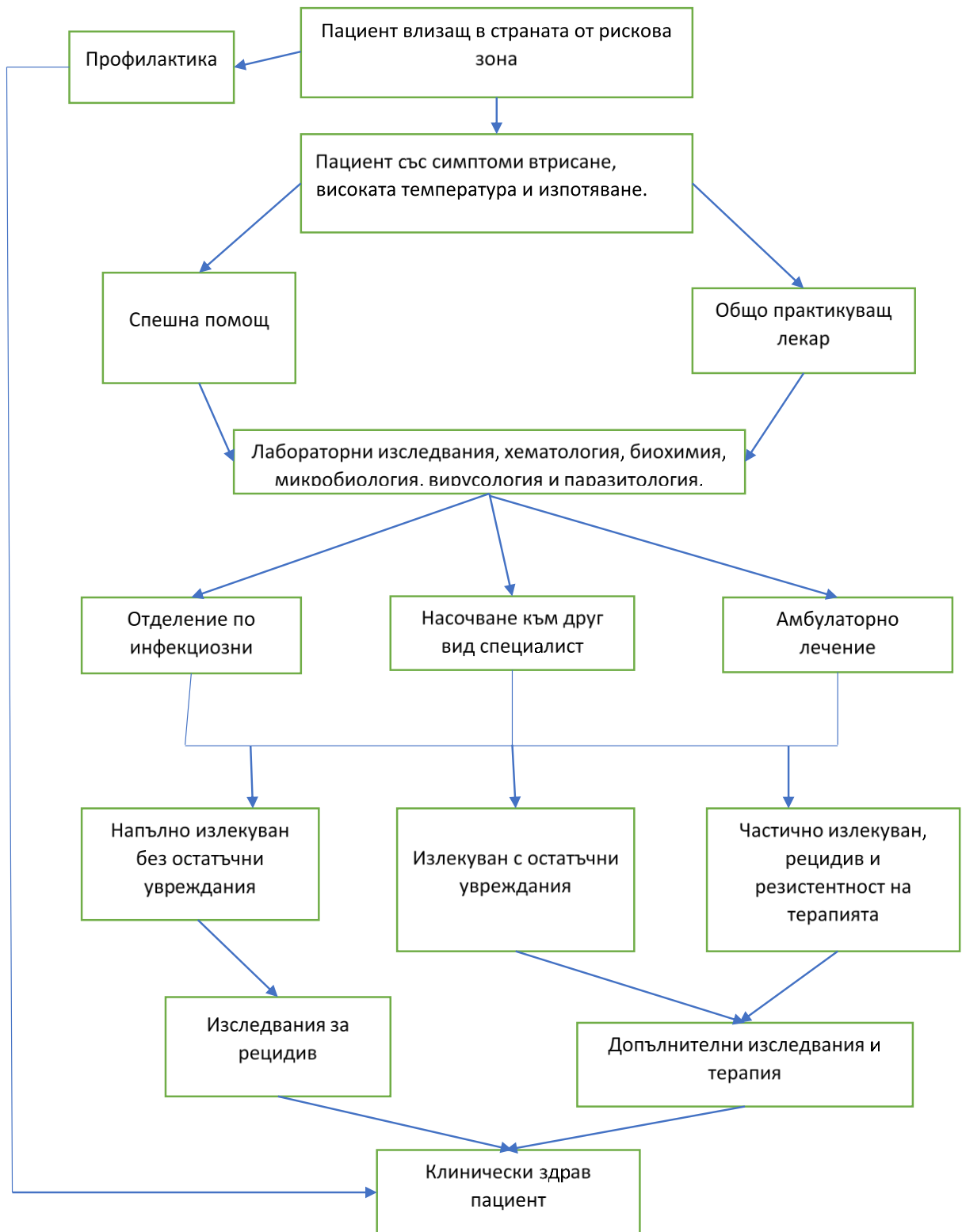


фиг. 10 Симптоми на пациент заразен с малариен паразит

В България функционира здравноосигурителен модел на солидарно здравно осигуряване. Това означава, че ежемесечно се внася здравноосигурителна вноска и при необходимост могат да се използват правата, които дава Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) на осигуреното лице. За да ползва медицинска помощ по линия на НЗОК, пациентът трябва да има непрекъснати здравноосигурителни права – всички здравни вноски трябва да са платени за последните 60 месеца. Ако това условие не е изпълнено, не са плащани здравноосигурителните вноски или има пропуснати такива, е необходимо те да се заплатят, след което, от датата на заплащането се получават пълни осигурителни права.

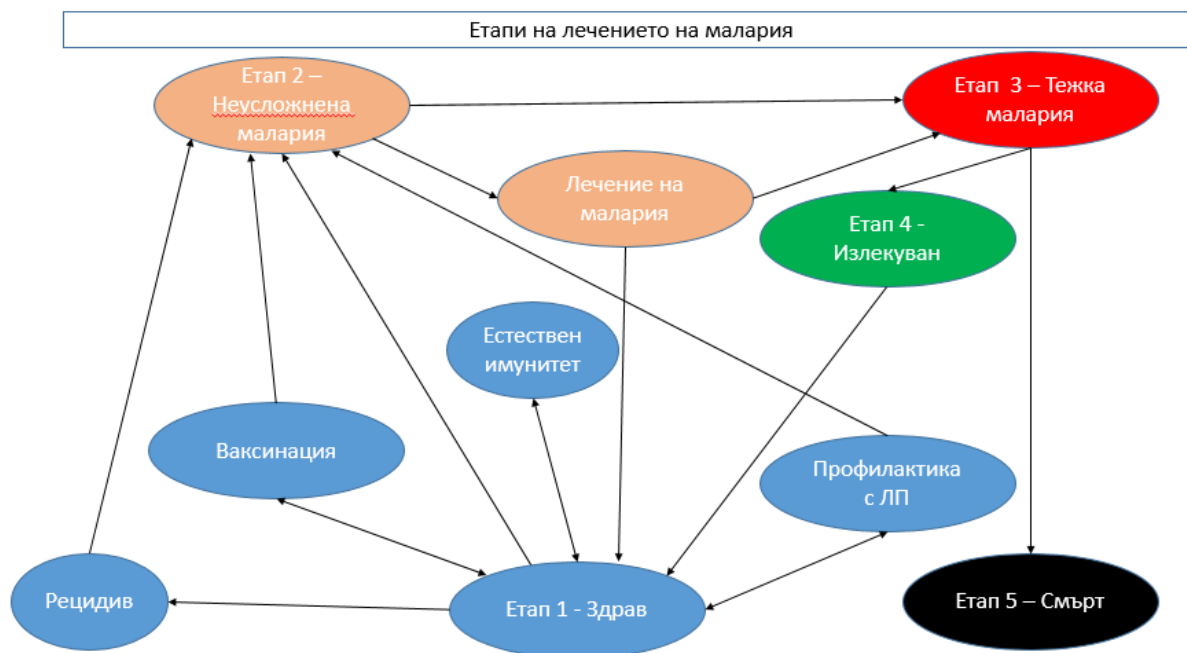
Ако пациентът не е здравноосигурен/а прегледите и изследванията се заплащат по цени, които са обявени в ценоразпис от съответното лечебно заведение. Съгласно Закона за здравното осигуряване в България за всяко посещение при лекар, зъболекар, лаборатория или при лечение в болница здравноосигурените граждани заплащат потребителска такса, която остава за тяхна сметка. Децата са освободени от заплащане на потребителска такса за оказана извънболнична, болнична и дентална помощ, но заплащат т.нар. такса за вземане на биологичен материал в лаборатория.

За по-лесното разбиране на възможностите, които предоставя българската здравна система, е съставен „път на пациента“, който схематично предоставя информация за това, през какви стъпки преминава един човек, който потенциално може да е заразен с малариен плазмодий.



фиг. 11 Схема на движение на пациента в здравната система след пристигане от маларийно активна зона.

След потвърждаване на диагнозата, лечението започва както е описано във фармакотерапевтично ръководство за лечение по КП № 99 (А и Б). Фигурата по-долу показва основните етапи при лечението на пациенти с малария.



фиг. 12 Етапи в пътя на лечение на пациента от малария

В (табл. 8) е представено остойносттаване на терапиите спрямо предоставената схема за лечение на малария във фармакотерапевтичното ръководство по инфекциозни болести.

Алгоритъм за лечение при неусложнени форми на тропическа (фалципарум) малария					
Лекарствен продукт търговско/генерично име	Схема за възрастни дозировка за възрастни с тегло 80 кг			цена в лева	
	метод на дозиране в mg	Еднократна доза в mg	Доза за 1 курс на лечение в mg	на еднократна доза	цена на 1 курс на лечение
Coartem - (Artemether 80 mg -lumefantrine) 480 mg табл.	≥ 35 кг: 1 табл. на доза 6 дози	80 480	480 2880	3.32	19.92
Artesunate (100mg) + Mefloquine (200mg) табл.	> 30 кг 200+400 за 3 дни	200 400	600 1200	7.564	22.7
Malarone Atovaquone 250mg Proguanil 100mg табл.	x 4 tabl. еднократно дневно за 3 дни	1000 400	3000 1200	13.23	39.7
Quinine sulfate 200 mg табл.	8 mg база (= 10 mg salt)/кг - 3 пъти дневно за 7 дни	800	5600	1.24	9.3

табл. 8 Алгоритъм за лечение при неусложнени форми на тропическа малария спрямо фармакотерапевтичното ръководство

Алгоритъм на терапевтично поведение при случаи на усложнена тропическа (фалципарум) малария					
Лекарствен продукт търговско/ генерично име	Схема за възрастни дозировка за възрастни с тегло 80 кг			цена в лева	
	метод на дозиране в mg	еднократ на в mg	Доза за 1 курс на лечение в mg	на еднократна доза	цена на 1 курс на лечение
Artesunate for Injection (60 mg/ powder + 1 ml of 5% sodium biocarbonate)	Инициална доза от 120 mg (x 60 mg през 12 ч), последвана от дневни дози x 60 mg – i.v. или i.m. за общ курс 5-7 дни. Тотална курсова доза 360-480 mg.	120/60	480	25.62/12.81	102.48
Artemether amp. 80 mg/ 1 ml	При възрастни - 3,2 mg/ кг (насищаща доза) интрамускулно, последвани 1,6 mg/кг/24 ч за 6 дни.	256/128	1024	54.66/27.33	218.62
Quinine dihydrochloride *Injection 600 mg/ 2 ml	20 mg дихидрохлорид/кг т.м. (насищаща доза) разтворени в 10 ml изотоничен разтвор/ кг във венозна инфузия за 4 ч; 8 ч след старта на насищащата първоначална доза се назначава поддържаща доза хинин от 10 mg дихидрохлорид/кг в инфузия за 4 ч. Поддържащите дози се повтарят през 8 ч изчислени от началото на всяка предишна инфузия, докато пациента е в състояние да приема медикамента per os, когато се назначава хинин на таблетки по 10 mg/кг през 8 ч до завършването на 7 дневния терапевтичен курс.	1600/800	20000	0.2/0.1	2.5

табл. 9 Алгоритъм за лечение при усложнени форми на тропическа малария спрямо фармакотерапевтичното ръководство

В (табл. 10) е показано изчисление на стойността на един терапевтичен курс лечение на неусложнена предизвикана от *P. malariae* според препоръките на фармакотерапевтичното ръководство. Количеството на приложеното лекарство вещество е изчислено на базата на човек с тегло 80 килограма. В зависимост от теглото на пациента практиката налага използването на по-малка и ли по-голяма доза, тъй като таблетките са филмирани т.е. неделими. По-малката доза намалява терапевтичния ефект, а по-голямата може да засили нежеланите лекарствени реакции, за това е необходимо те да се наблюдават внимателно и ако се налага да бъде редуцирана дозата.

Алгоритъм за лечение при неусложнени форми <i>Plasmodium malariae</i>					
Лекарствен продукт (генерично име)	Схема за възрастни дозировка за възрастни с тегло 80 кг			цена в лева	
	метод на дозиране в mg	Еднократна доза в mg	Доза за 1 курс на лечение в mg	на еднократна доза	цена на 1 курс на лечение
Chloroquine phosphate tabl. 250 mg (150 mg base),	Общата курсова доза за възрастни е 25 mg/kg т.м. за 3 дневен курс (10 – 10 – 5 mg/kg т.м. дневно)	800/800/400	2000	0.84/084/0.42	2.104

табл. 10 Алгоритъм за лечение при неусложнени форми с *Plasmodium malariae* спрямо фармакотерапевтичното ръководство

На (фиг. 13) е направено изчисление на различни видове лекарствени продукти, като самостоятелна терапия. Някои от тези лекарствени продукти са комбинирани и съдържат две лекарствени вещества за засилване на оздравителния ефект и намаляване на резистентността. Калкулацията на всяка терапевтична доза е направена на база 80 кг. телесно тегло на пациент за един терапевтичен курс на лечение, като при различните лекарствени продукти продължителността е различна.



фиг. 13 Стойност в лева на самостоятелно използвани лекарствени продукти за един курс на лечение на малария

В нашата страна, диагностика и лечението на маларийната болест се извършва според изискванията на клинична пътека № 99 „Диагностика и лечение на инфекциозни и паразитни заболявания, предавани чрез ухапване от членестоноги“ и се включват следните закодирани дейности:

*1.3.1. Основни диагностични процедури: 58500-00, 90909-00, 55113-00, 55036-00, 11709-00, 11700-00, 92182-08, 92182-01, 92182-02, 91937-07, 91937-00, 91937-02, 91937-03, 91910-04, 91910-34, 91910-33, 91907-03, 91919-09, 91922-00, 91922-01, 91922-02, 91922-03, 91922-04, 91922-05, 91922-06, 91923-10, 91903-02, 91903-03, 11012-00.*

*1.3.2. Основни терапевтични процедури: 13706-02, 13706-03, 92061-00, 92062-00, 92063-00, 92064-00, 13706-05, 96199-07, 96199-02, 96197-02, 96199-09, 96200-09, 96197-09.“*

*58500-00 Рентгенография на гръден кош*

*90909-00 Рентгенография на друго място*

*55113-00 М-режим и двуизмерен ултразвук на сърце в реално време*

*55036-00 Ултразвук на корем*

*11709-00 Амбулаторен непрекъснат холтер електрокардиографски запис*

*11700-00 Друга електрокардиография [ЕКГ]*

*92182-01 Микробиологично/микроскопско изследване на проба от нервната система и/или ликвор за култура*

*92182-02 Микробиологично/микроскопско изследване на проба от нервната система и/или ликвор за култура и чувствителност*

*91937-00 Микробиологично/микроскопско изследване на кръв за бактериална намазка*

*91937-02 Микробиологично/микроскопско изследване на кръв за култура и чувствителност*

*91937-03 Микроскопско изследване на кръв за паразитология*

*91910-04 Кръвна картина – поне осем или повече от посочените показатели: хемоглобин, еритроцити, левкоцити, хематокрит, тромбоцити, MCV, MCH, MCHC*

*91907-03 Микроскопско изследване на проба от далак и/или костен мозък за паразитология*

*91919-09 Микроскопско изследване на проба от долния храносмилателен тракт и/или изпражнения за паразитология*

*11012-00 Електромиография (ЕМГ)*

*91923-10 Изследване за Chlamydia*

*91903-02 Серологично изследване за Borellia (Лаймска болест)*

*91903-03 Серологично изследване за Rickettsia conorii (Марсилска треска)*

*91922-06 Серологично изследване на антитела срещу хепатитен С вирус*

*91910-33 Натрий и Калий*

Съгласно действащия в момента Национален рамков договор, цената на клиничната пътека, която заплаща НЗОК за лечение на малария, е 993 лева. В резултат на направените калкулации на използваните лекарствени продукти цената на КП основно се използва за покриване на разходите за пролежаване и диагностични процедури. На (фиг. 13) се вижда стойността на всяка една терапия описана във фармакотерапевтичното ръководство на НСЦРЛП.

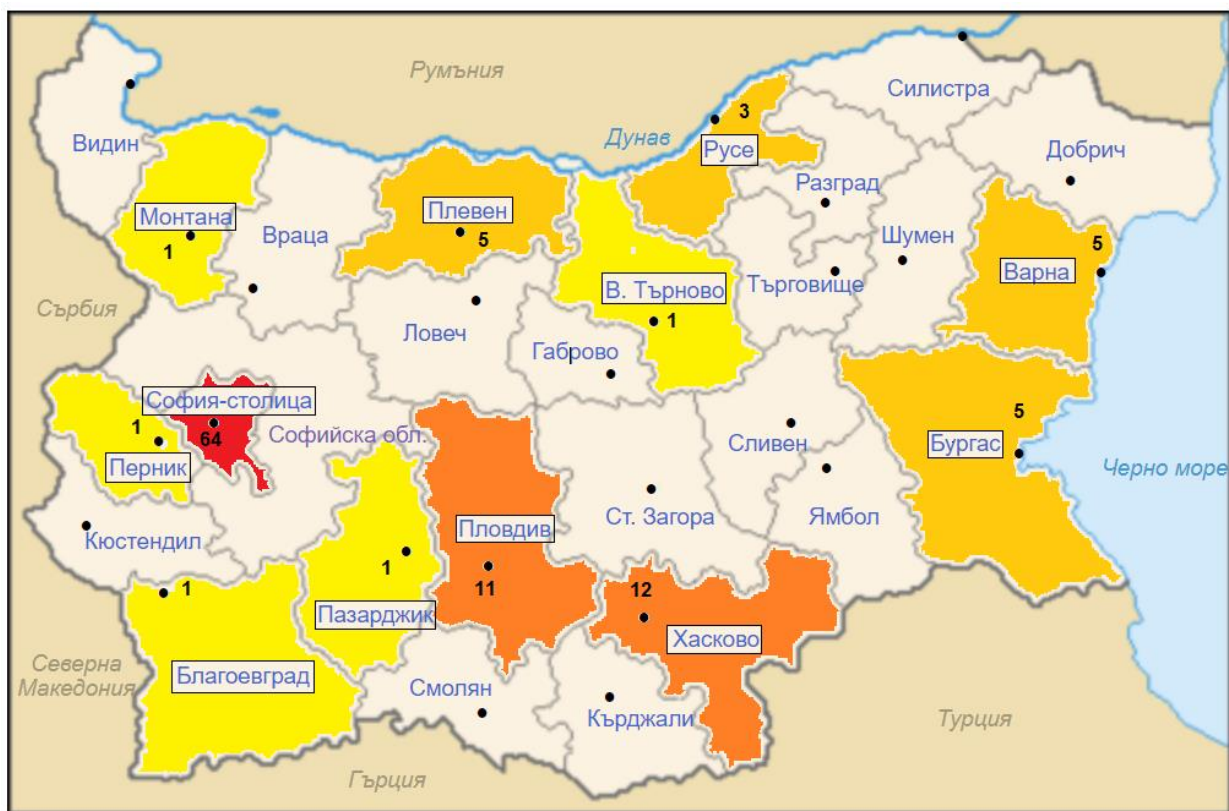
Възможно е да бъдат направени и допълнителни процедури при по-тежко протичане на заболяването, свързани с експресията на следните симптоми и състояния:

- Кома (церебрална малария)
- Гърчове
- Остра анемия - КП № 244.1 Диагностика и лечение на хеморагични диатези. анемии. за лица над 18 години
- Остра бъбречна недостатъчност - КП № 87.1 Диагностика и лечение на остра бъбречна недостатъчност при лица над 18 години
- Хипогликемия
- Метаболитна ацидоза
- Остър белодробен оток
- Остър циркулаторен колапс, шок, алгидна малария
- Коагулопатия
- Хиперпирексия
- Хиперпаразитемия
- Малрийна хемоглобинурия
- Аспирационна пневмония - КП№ 39 Диагностика и лечение на бронхопневмония и бронхиолит при лица над 18 годишна възраст - 1 300 лв.

За клинично здрав пациент се смята пациент, който имал трикратен отрицателен резултат на теста за маларийни паразити.

### **Съвременна характеристика на внесената малария в България за 10 годишен период 2010-2020 г. – резултати от проведено собствено документално проучване**

В проучването са обхванати 110 случая на внесена малария в страната регистрирани в периода в периода 2010-2020 г. (158). Използвана е прогнозата за повишаване на средните температури на земната повърхност според петте сценария на Шестия доклад оценка на климатичните промени (по IPCC: Climate change, 2022) (159). Направено е проучване за наличие на преносителите на заболяването - женските комари от вида *Anopheles* извършено през август 2003-2004 г. Също така е определено съотношението между различните подвидове от този род в откритите комари (160). Използвани са данни от Доклад от проведено изследване за периода 2015 – 2019 г. за комарни ларви на вида *Anopheles* във Варненска област (113). Представена е фигура с динамиката и актуална епидемиологична характеристика на внесена малария в България за 10 годишен период (2011 -2020 г.).



фиг. 14 Разпределение на скучайте на внесена малария по области.

В областите София, Пловдив, Хасково, Бургас, Варна и Плевен са регистрирани 102 пациента /92.73% от случаите за страната ни/. Този факт бихме могли да обясним с това, че това са областни центрове на страната, които са с по-голямо население и са важни транспортни хъбове в областта на въздушния, морския и автомобилния транспорт, като и че разполагат с добре организирана болнична система. Тук прави изключение гр. Хасково, но при него е доста възможно това да се дължи на близостта на града с Република Турция, където местното население пътува често за закупуване на хранителни и други стоки поради продължилата в последното десетилетие инфлация в съседната ни държава Турция, преминаването на коридор на международния автотранспорт и трудно контролируема мигрантска вълна.

Представено е прогнозното повишение на средните температури на земната повърхност според петте сценария на Шестия доклад оценка на климатичните промени (по IPCC: Climate change, 2022). Сценариите се наричат Shared Socioeconomic Pathways (SSPs) в превод на български - Споделени социално-икономически пътища. Разработени са общо 5 сценария SSP1-1.9, SSP1-2.6, SSP1-4.5, SSP1-7.0 и SSP1-8.5. Според тези сценарии температурата на земната повърхност ще продължи да се покачва, като това е видимо в (табл. 11).

Сценарий	2021-2040 г.		2041-2060 г.		2061-2100 г.	
	Най-добра прогноза	Най-вероятен диапазон	Най-добра прогноза	Най-вероятен диапазон	Най-добра прогноза	Най-вероятен диапазон

Нива на глобално затопляне	SSP1-1.9	1.5	1.2-1.7	1.6	1.2-2.0	1.4	1.0-1.8
	SSP1-2.6	1.5	1.2-1.8	1.7	1.3-2.2	1.8	1.3-2.4
	SSP1-4.5	1.5	1.2-1.8	2	1.6-2.5	2.7	2.1-3.5
	SSP1-7.0	1.5	1.2-1.8	2.1	1.7-2.6	3.6	2.8-4.6
	SSP1-8.5	1.6	1.3-1.9	2.4	1.9-3.0	4.4	3.3-5.7

табл. 11 Показва прогноза за повишаване на средните температури на земната повърхност според петте сценария на Шестия доклад оценка на климатичните промени (по IPPC: Climate change, 2022)

Според най-песимистичния сценарий на Шестия доклад SSP1-8.5, до края на века средните месечни температури ще нараснат с 4.4<sup>0</sup>C, което неминуемо ще доведе до удължаване потенциалния малариен сезон, който в момента е (април-октомври) (160) и това увеличение също би помогнало да се осъществят повече обороти на инфекцията през маларийно активния период.

Обхванати са няколко проучвания в периода 2003 – 2004 г., които показват наличие на 3 преносителя на заболяването малария - женските комари от род Анофелес на територията на Република България, описани в (табл. 12). Анализът показва, че векторът за пренос на малария съществува и има потенциална възможност за завръщане на маларията в нашата страна.

вид комар	Anopheles maculipennis, Meigen	Anopheles sacharovi, Favre	Anopheles claviger, Meigen
година			
2003	98.0%	1.4%	0.6%
2004	92.5%	3.3%	4.3%

табл. 12 Съотношение на комарите от род *Anopheles* издавани в периода април – август 2003-2004г.

Проведено научно изследване за периода 2015 – 2019 г. на комарни ларви от вида *Anopheles* във Варненска област (табл. 13) показва тенденция за запазване на абсолютния дял на биотопите през 2019 г., заселени с анофелийни комари в сравнение с 2018 г. Анофелийни ларви са открити в 3 биотопа, което е 2,75% от всички проверени, в общините Девня, Аксаково и Аврен срещу 3 биотопа или 2,97% за 2018 година (111). Анализът показва, че има трайно заселване на комари от вида *Anopheles* в 3 (три) биотопа, т. е. съществува предиспозиция за завръщане на маларията в България.

Година	Брой проверени биотопа	Биотопа с <i>Anopheles</i> %
2015	86	6.98
2016	52	9.62
2017	117	3.42
2018	101	2.97
2019	109	2.75

табл. 11 Брой проверени биотопа по години и видове комарни ларви от вида *Anopheles*, във Варненска област за периода 2015-2019г.

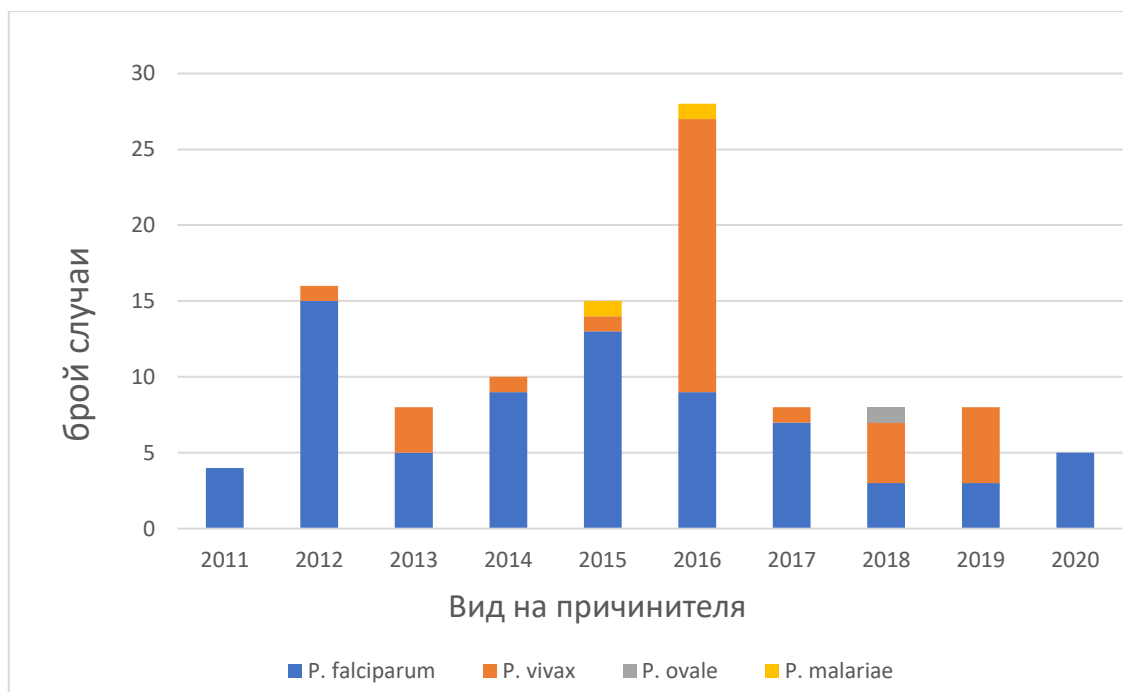
## Внесена малария според вида на причинителя

На (фиг. 16) и (фиг. 17) по-долу е показано разпределението на различните причинители на диагностицираните и лекувани пациенти в България. Това показва основно от кои маларийно активни райони пристигат пациентите. *P. falciparum* - среща се в цяла Африка (161)(162), *P. vivax* - среща се предимно в Азия и Южна Америка (163), *P. malariae* - среща се в Южна Америка, Азия и Африка (164)(165), *P. ovale* - вторият най-често срещан

щам в Африка (166)(167). Повечето от пациентите са заразени с *P. falciparum* и *P. ovale*, което се дължи на факта, че заразените повече пътуват до Африка за почивка и по работа. При пациентите, диагностицирани с *P. falciparum*, заболяването протича значително по-тежко и смъртността е по-висока спрямо *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, при които заболяването протича по-леко и смъртността при тях в световен мащаб е около 10% (168)(169)(170).



фиг. 15 Внесена малария според вида на причинителя за периода 2011 – 2020 г.

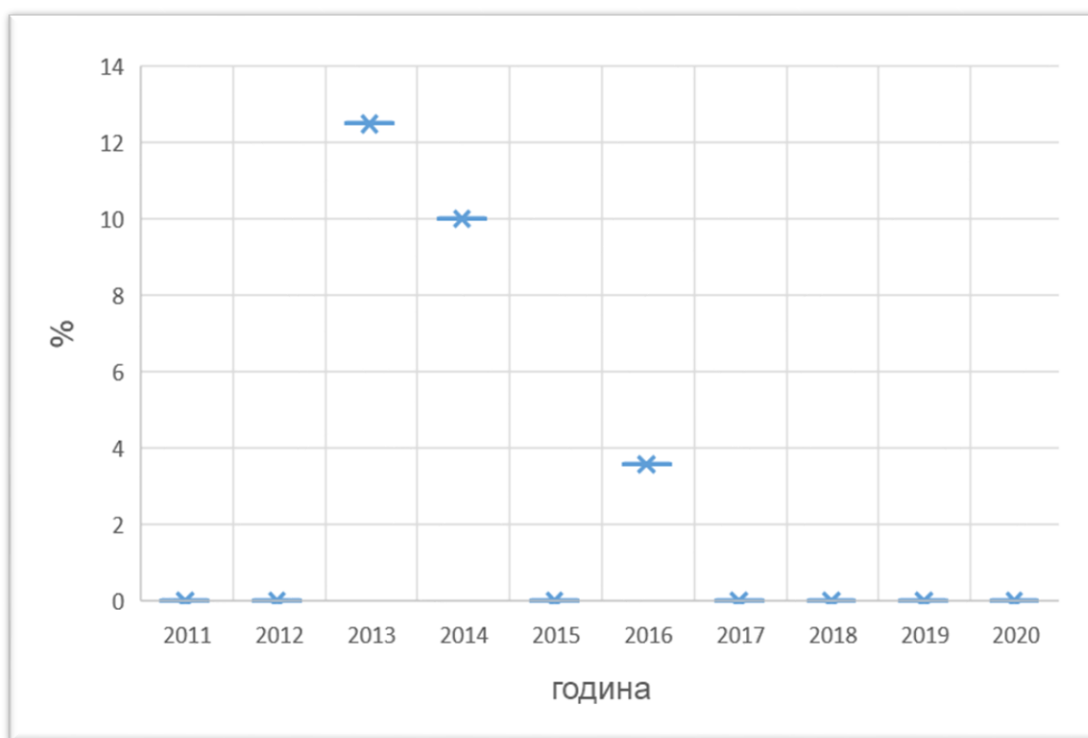


фиг. 16 Внесена малария според вида на причинителя за периода 2011- 2020 г. по години

### Леталитет при внесена малария в страната

За прочувания период от 10 години са регистрирани общо 3 смъртни случая, показани на (фиг. 18). Леталитетът варира от 3,57% (през 2016 г.) до 12,5% (през 2013 г.),

като средната стойност на този показател за периода е 2,72%. Високата стойност на леталитета 12,5% се дължи основно на малкия брой болни, общо 8 случая през 2013 г. и при трите случая болните са били заразени с *P. falciparum*. Основните причини за смъртността се дължи на късно диагностиране. То най-често е отложено във времето потърсена помощ, самолечение без консултация с лекар и забавена или неподходяща терапия, която трудно може да бъде заменена експресно поради усложнената процедура за поръчка на нерегистрирани ЛП за лечение на малария в България. В резултат на това при пациентите са се развили усложнилия свързани от страна на централната нервна система (кома и предкома) и също така и прояви на най-често остара бъбречна недостатъчност.



фиг. 17 Леталитет при внесена малария в страната

### Метод на лечение на пациентите

През проучвания период имаме много хоспитализирани пациенти (104 души) и амбулаторно лекувани (6 души), което е представено на (фиг. 19). При дадените обстоятелства хоспитализацията би трябвало да доведе до по-ниска смъртност за анализирания период поради по интензивното лечение и ежедневно наблюдение на състоянието на пациентите, но въпреки това има 3 смъртни случая, за което най-вероятната причина, както беше спомената, е късно диагностициране, неналични подходящи лекарствени продукти за лечение на маларийната болест и невъзможността им да бъдат заменени своевременно, ненавременна терапия чрез диализа, липса на достатъчно количество кръв за кръвопреливане, както заразяването с най-смъртоносния плазмодии *P. falciparum*.



фиг. 18 Леталитет в абсолютна стойност от внесена малария за периода 2011 – 2020 г.

### Разпределение на случаите на внесена малария по пол

Разпределение на случаите на внесена малария по пол за проучвания период показва статистически значима разлика виж (фиг. 20). Според общите световни статистически данни, заболяемостта от малария засяга в еднаква степен и мъжете и жените (171), но в нашия случай става въпрос за заболели, които се са се заразили по време на професионалните си задължения в ендемични страни, най-вече като служители на морския и въздушния транспорт, където преобладават лицата от мъжки пол, както и емигранти от маларийно активни райони, които са основно мъже. Съществуват данни от маларийно активни райони, където съотношението мъже и жени е различно и някой от обясненията са, че бременните жени по-лесно се разболяват, но също така се смята, че по-продължителното излагане в часовете, когато са по активни комарите, също води до по-голяма заболяемост, но флукутацията е не повече от 15 % в полза на жените (172)(173)(174).



фиг. 19 Разпределение на случаите на внесена малария по пол

## **Законова рамка, съвременни стратегии за профилактика и лечение на болестта малария и осигуряване на лекарствени продукти в България**

Географското разположение на Република България на Балканския полуостров, близостта ѝ със Средиземно море, Азия и Африка, и глобалното затопляне на климата, наред с интензивната миграция на бежанци към страната, ни предоставят реални условия и възможности за пренасяне и риск от местно разпространение на някои ендемични тропически и други паразитни болести. Перспективата паразитните болести да изчезват при по-добро жизнено равнище и битова култура на населението е теоретична и нереалистична (175).

Понастоящем тази група от болести представляват проблем за нас в две основни направления: клинично-терапевтични последствия за болните и безсимптомни паразитоносители и епидемиологични последствия за населението в страната.

Целта на проучването е да се покаже обективно сериозността на проблема – малария, като се обсъди накратко наличната информация за профилактика, химиопрофилактика и лечение, като се покажат проблемите в законодателство на Република България.

Направен е преглед на нормативната база, (176)(123)(114) събрани са литературни данни относно диагностиката, международни препоръки за профилактика и лечение на малария. Бяха анализирани различни видове одобрени лекарствени терапии. Представен е алгоритъм за терапевтично поведение при профилактика и лечение на малария в Република България. Обобщена е информацията за лекарствени продукти, които се внасят от оторизирани фирми вносители, за сметка на бюджета на лечебните заведения, сключили договор с НЗОК за прием на пациенти по тези клинични пътеки съгласно изискванията на Наредба № 10/МЗ от 17.11.2011 г. и условията и реда за лечение с неразрешена употреба на лекарствени продукти в Република България (обн. ДВ, бр. 95 от 2.12.2011 г.) (123).

Обстойно е прегледана и анализирана информацията в Наредба № 17 от 30 юли 2008 г., където се определят условията и реда за провеждане на диагностика, профилактика и контрол на внасяните паразитни болести, идващи от ендемични за паразитни болести региони с цел недопускане внасянето и разпространението на тези заболявания на територията на Република България (114) и тези по съобщаване, регистрация и отчет с Наредба № 21/18.07.2005 г. (обн. ДВ, бр.62/ 29.07.2005 г.) (177).

За извличане на допълнителна актуална информация, е прегледан и анализиран последния Световен годишен доклад за маларията на СЗО (2015 г.-2022 г.) (169).

Резултатите показват, че разгледаната законодателна уредба на здравната информация в Р. България за провеждане на химиопрофилактика, препоръки за предпазване на пътуващите в маларийно активни райони и лечение на болестта малария има редица несъвършенства. В нашата страна реално в 95% от случаите не е възможно да бъде проведена химиопрофилактика от обикновения гражданин, тъй като медикаментите за нейното провеждане не са налични в аптечната мрежа на територията на държавата и липсва каквато и да е законова рамка за тяхната поръчка и доставка. Наличието на животоспасяващи лекарствени продукти за лечение на малария не е гарантиран, нищо не подкрепя и хипотезата, че това може да се случи в кратки срокове поради сложността на процедурата и наличието на лекарствени продукти в различни доставчици. Държавата е необходимо да поддържа резерв, който при нужда да бъде предоставян на съответното лечебно заведение. Практиката показва, че подобен лекарствен запас е абсолютно необходим

и на този етап това е единственото решение за незабавно снабдяване на лечебните заведения в София и страната с медикаменти за спешно лечение на хоспитализираните случаи със споменатите по-горе паразитни заболявания, включително и малария.

### **Превенция, химиопрофилактика и препоръки за предпазване**

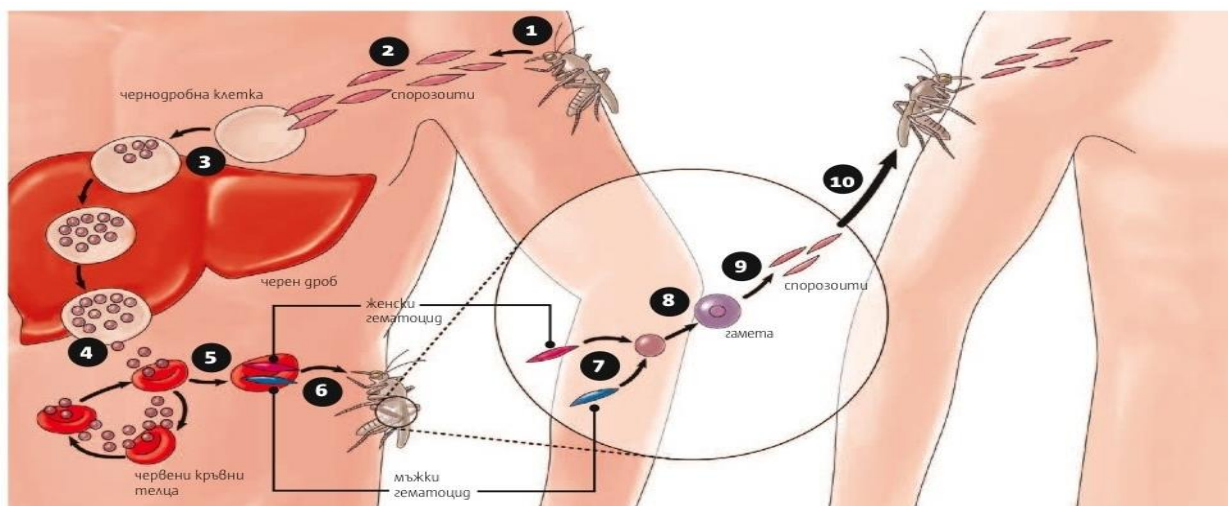
Профилактика на маларията включва следните мерки:

- спрямо източника на зараза – ранна диагностика и лечение на болните и заразноносителите и диспансерно наблюдение;
- спрямо преносителите: борба с ларвите (ларвицидна обработка и зарибяване на водоемите с рибката гамбузия), хидромелеоративни мероприятия за пресушаване и отводняване на блатата и застойните водоеми, унищожаване на комарите и други;
- индивидуална профилактика - предпазване от ухапвания от комари (използване на репеленти, инсектициден спрей, високочестотни вибратори; замрежване на прозорци и врати и други); провеждане на химиопрофилактика с лекарствени препарати. Химиопрофилактиката да се извършва съгласно препоръките на СЗО.

При пътуване в чужбина в маларийно активни райони е необходимо да се посети личния лекар и/или паразитолог, за да се получат указания за предпазване от малария. Необходимо е да се набавят и вземат препоръчаните препарати за химиопрофилактика и лична доза при спешни случаи.

При завръщане от чужбина отново е необходимо посещение на личния лекар и също така е добре той да бъде уведомен, че пациентът се е завърнал от тропическа страна.

Характерни за маларията болестни прояви са пристъпите от треска – чувство на студ, придружено с повишаване на температурата, последвано от силно изпотяване. Тези пристъпи се повтарят през определени интервали от време, в зависимост от вида на маларийния плазмодий – всеки ден, през ден или през два дни. В началото на болестта, след преминаване на пристъпа и до настъпването на следващия, болният се чувства добре. Много скоро общото състояние се влошава, съзнанието е объркано, черният дроб и далакът се увеличават. Едно от най-тежките усложнения, водещи до смърт, е маларийната кома (178).



1. Ухапване от комар, предизвиква инфекция
2. В кръвта навлизат спорозоити, които преминават в черния дроб.
3. Спорозоитите се размножават асексуално до мерозоити
4. Мерозоитите напускат черния дроб и преминават в еритроцитите. Там предизвикват разкъсване на клетката
5. От мерозоитите произлизат мъжки и женски клетки – гаматоцити.
6. Комар пие кръв от заразен човек
7. Гематоцитите преминават в стомаха му, където мъжките и женските се обединяват
8. Образува се зигота
9. Тя дава началото на ново поколение спорозоити
10. Спорозоитите преминават в слюнчените жлези и, ако комар ухапе човек, цикълът започва отново

фиг. 20 Жизнен цикъл на маларията (Източник: интернет)

В (табл. 14) са представени лекарствените продукти за химиопрофилактика, описани в схема за химиопрофилактика, както и статусът на тяхното разрешение за употреба в Р. България, описани във фармакотерапевтичното ръководство (156)(157)(122).

ЛП за химиопрофилактика в България
Chloroquine phosphate <sup>1</sup>
Mefloquine (Lariam) <sup>2</sup>
Doxycycline (Vibramycin) <sup>1</sup>
Malarone (Atovaquone + Proguanil) <sup>2</sup>
Paludrine (Proguanil) <sup>2</sup> + Chloroquine <sup>1</sup>

табл. 12 Списък на лекарствени продукти за химиопрофилактика на малария в Република България  
 Легенда: Зелено 1 – регистрирано в страната, Червено 2 – не регистрирано в страната

## Лечение на малария

Лечението се извършва основно според: Фармако-терапевтично ръководство специалност “медицинска паразитология” - Алгоритъм за терапевтично поведение: КП № 99 (А и Б) е включена група животозастрашаващи трансмисивни паразитози – малария и лайшманиози (179).

В (табл. 15) са предоставени лекарствените продукти за лечение, описани във фармако-терапевтичното ръководството за лечение на малария, както и статусът на тяхното разрешение за употреба в Р. България.

ЛП за лечение на малария в България
Coartem - Artemether/ Lumefantrine <sup>2</sup>
Malarone-Atovaquone/ Proguanil <sup>2</sup>

Chloroquine phosphate <sup>1</sup>
Doxycycline <sup>1</sup>
Quinine dihydrochloride/sulfate <sup>2</sup>
Primaquine phosphate <sup>2</sup>
Artesunate + Mefloquine <sup>2</sup>
Artemether <sup>2</sup>
Artesunate <sup>2</sup>

табл. 13 Списък на лекарствени продукти за лечение на малария в Република България  
 Легенда: Зелено 1 - регистрирано в страната, Червено 2 – не регистрирано в страната

## Дискусия

Осигуряването на лекарства за профилактика и лечение на маларията в България е много усложнено. Реално профилактиката за малария не може да бъде проведена от обикновения гражданин, тъй като медикаментите за нейното реализиране не са налични в аптечната мрежа и липсва законова рамка за тяхната поръчка и доставка от други страни.

Недостатъчната клинично-епидемиологична насоченост на медицинските специалисти към това заболяване и все по-често срещаната се резистентност на причинителя на малария към основните химиотерапевтици водят до тежки последици за болните и създават риск от поява на местна малария в страната. За това допринасят и усилената миграция на населението, ограничената информация за българските граждани, които заминават или се завръщат от ендемични за малария страни, подценяването на опасността от внос и разпространение на заболяването. Практиката показва, че е необходимо да има лекарствен резерв за такива продукти и това може би е единственото решение за незабавно снабдяване на лечебните заведения в София и страната с медикаменти за спешно лечение на хоспитализираните случаи и последващото амбулаторно лечение на малария, както и за други паразитни заболявания. Необходимо е централизиране на информацията свързана с превенцията, указания и методи за предпазване, регистрация, химиопрофилактика и лечение на маларията в България на едно място т.е. изготвяне на единен специализиран портал с актуална информация за предпазване, профилактика и лечение на малария и други паразитни болести.

## Фармакотерапия на болестта малария в Новото време и през настоящия 21 век

Маларията в днешно време е една от най-разпространените заразни болести, но тя е известна на човечеството още от дълбока древност. Учените я смятат за най-значимата тропическа болест, причиняваща висока смъртност, особено при децата (180).

В световен мащаб е имало около 247 милиона случая на малария през 2021 г., основно разпределени в 84 ендемични маларийни държави (включително територията на Френска Гвиана), което е констатирано увеличение спрямо предишните, година по-рано установени 245 милиона болни през 2020 г. По-голямата част от това нарастване на заболяемостта идва от страните, териториално разположени в Африканския регион на СЗО. (169) През 2015 г., базовата година на стартиране на *Глобалната техническа стратегия за маларията 2016 г.–2030 г.*, оценява заболелите тогава на 230 милиона (181).

В световен мащаб обаче, смъртните случаи от малария намаляват стабилно през периода 2000–2019 г. от 897 000 през 2000 г., 577 000 през 2015 г. и до 568 000 през 2019 г. Година по-късно (2020 г.) се наблюдава увеличение с 10% в сравнение с 2019 г., до приблизително 625 000. Калкулираните смъртни случаи са намалели леко през 2021 г. до 619 000. Между 2019 г. и 2021 г. е имало 63 000 смъртни случая повече, които се дължат на прекъсване на основните грижи и терапия за малария по време на пандемията от COVID-19. Процентът на летални изходи от болестта при деца на възраст под 5 години е намалял от 87% през 2000 г. на 76% през 2015 г. Оттогава няма промяна в този наблюдаван показател (169).

В световен мащаб смъртността от малария (изчислени на база 100 000 население в риск) е намаляла наполовина от около 30 през 2000 г. на 15 през 2015 г.; след това тя продължи да намалява, но с по-бавни темпове, спадайки до 14 през 2019 г. През 2020 г. коефициентът на смъртност за съжаление отново се увеличава и достига до 15,1, преди леко да намалее до 14,8 през 2021 г. (169).

Според официалните статистически данни на НЦОЗА, в Република България през 2021 са регистрирани 9 случая на малария, всичките от които са внесени от чужбина (182).

Географското разположение на нашата страна, разположена на Балканския полуостров, близостта ни със Средиземно море, Азия и Африка и глобалното затопляне на климата, наред с интензивната миграция на бежанци към региона, предоставят реални условия и възможности за пренасяне и риск от местно разпространение на някои ендемични тропически и други паразитни болести. Перспективата паразитните болести да изчезват при по-добро жизнено равнище и битова култура на населението е теоретична и понастоящем нереалистично да бъде обсъждана (175).

Понастоящем групата на тропическите болести представляват проблем за нас в две основни направления: клинично-терапевтични последствия за болните и безсимптомни паразитоносителите и епидемиологични последствия за населението в страната.

Цел на проучването е да се събере, обобщи и анализира официално публикувана информация за диагностиката и лечението на болестта малария в Република България през настоящия 21 век. Посредством документален и сравнителен анализ на официални препоръки и насоки, включително като част от националното законодателство по отношение на диагностиката и фармакотерапията на маларията в Р. България. Приложен е също исторически метод на търсене на информация в публикувани научни статии са установени двата най-значими по своята терапевтична ефективност продукта, използвани през Новото време.

### **Диагностика на малария – съвременни аспекти**

Чрез Наредба № 17 от 30 юли 2008 г. на Министъра на здравеопазването се определят условията и реда за провеждане на диагностика, профилактика и контрол на внасяните паразитни болести, идващи от ендемични за паразитни болести региони, с цел недопускане внасянето и разпространението на тези заболявания на територията на Република България (183).

От голямо значение за доказване на паразитите в организма на гостоприемника са специфичните паразитологични лабораторни методи на изследване, но с не по-малка

важност за насочване към диагнозата „паразитоза“ имат и следни по-важни непаразитологични изследвания:

- *Хематологични:* Пълна кръвна картина и диференциално броене: Анемия, левкопения с рлативна моноцитоза, лимфоцитоза, ускорено СУЕ се наблюдава при малария.
- *Биохимия на кръвта:* Повишени стойности на билирубин, чернодробните (ASAT, ALAT и GGT) трансминази се повишават, уреята и креатининът се повишават повече при остра бъбречна недостатъчност при усложнена малария (*P. falciparum* и *P. malariae*).
- Биопсичен материал: маларийни паразити в костен мозък (8).

Антигенен бърз тест за малария Pf/Pv (пълна кръв) е бърз тест за качествено откриване на наличието на *P.falciparum*-специфични HRP-II антигени и/или антигени на *P.vivax* LDH, открити в *P.vivax*(Pv) също се използва в практиката. Тестът използва колоиден златен конюгат за селективно откриване на Pf-специфични HRP-II антигени и Pv-LDH антигени в цяла кръв (184).

Амплификация на паразитна ДНК с PCR е специфичен метод и може да открие ниски концентрации на паразити, но отнема време и изисква специализирано оборудване (119)(185).

## **Лечение на малария в исторически план**

*Пренасянето на хининовата кора в Европа през 17 век.*

Историята на употребата на кората от Хининово дърво (*Cinchona*) е смесица от факти и легенди, събрана за пръв път от изследователя С. Балди (*S. Baldi*) още през 1663-1669 г. и в последствие изследвана от много други автори. Съществуват исторически данни за първата документирана употреба на това лечебно растение от испанците в Перу около 1630 г. (186)(187). Въпреки че кората не е включена във фармакопейта на инките, изглежда, че е била масово използвана от населението на Андите за борба с пристъпите на треска (в резултат на маларията). Лекарството става известно, наред с други имена, като Перуанска кора (*Cortex peruanus*) или йезуитски прах, тъй като е внесено в Европа от Латинска Америка от монасите от Ордена на Лойола (188).

*Използването на кората на хининово дърво през 17 век.*

През втората половина на 17 век кората започва да се използва все по-често за лечение на треска – и по-специално интермитентна треска, за която 200 години по-късно е доказано, че се причинява от маларийни паразити. През този период, ефикасността на различните части на дървото, както и ролята на условията на растеж за действието им на базата на неизвестния „активен принцип“, е била неизвестна – или само подозирана.

В книгата *Schedula Romana*, публикувана през 1649 г., може да бъде намерен един ранен пример за ефикасна рецепта против малария, за която се смята, че е разработена от испанския кардинал Хуан де Луго и има описани и съобщени експерименти, които той вероятно е извършил (186). Използвани са препоръчителните дози, които вероятно са били установени чрез проба и грешка и може разумно да се предположи, че де Луго е разчитал на резултатите, получени с помощта на различни рецепти, предложени от римски аптекари. Накратко в книгата се описва, че две драхми (7,5 до 9 g) избрана кора (без уточнени

подробности) трябвало да бъдат смлени на много фин прах (в Рим била създадена специална мелница) и да се налят в горещо силно вино. Тази смес трябвало да се прилага всеки ден (понякога няколко пъти на ден). Обобщено изчисление, базирано на вероятното съдържание на хинин в червената кора, води до заключението, че дозите, използвани през 1650 г., са били в диапазона на тези, използвани след изолирането на хинина, т.е. между 0,75 и 1,5 g като дневна доза.

Пазарът в началото на Новото време е бил наводнен с кори от хининово дърво с различна ефикасност, както и с неефективни и дори отровни кори от други дървета, като например бодлива зеленика. Хининовото дърво не е било известно на европейците, поне до описанието му от истински ботаници около 1730 г., така че лесно е можело да се продават фалшификати вместо оригиналния продукт. Освен това търсенето на по-евтини алтернативи на хининовото дърво е допринесло за пазарно объркване. От самото начало и йезуитите, и испанската корона се опитват да контролират качеството на дрогата, изпращана и продавана в Европа. Струва си да се отбележи, че истинският „добър“ изходен материал (червена и горчива кора) и възпроизводим метод за извличане на неговия активен принцип, не са установени и публикувани до края на 30-те години на осемнадесети век. Това донякъде обяснява големите различия в докладваната ефикасност на кората при лечение на малария. Знанието за това е емпирично придобито предимно от търговци и аптекари. Научните причини за различията между корите и отделните части на дървото не са идентифицирани до 1842 г., когато е направено пълно систематично изследване на съдържанието на хинин в тях от Бушарда (189).

Любопитен исторически факт е как за първи път е определена подходящата доза хинин? Дозировката, използвана през 1820 г. и в публикувани по-късни проучвания, изглежда е адаптирана от количеството прах от кората, използвано преди това за периодични трески. В зависимост от произхода на кората, съдържанието на хинин е в диапазона от 1–4% сух екстракт (190)(191)(189). Например, в двора на Луи XIV (192)(193)(194) т.нар. „предхининови“ лекари рутинно са използвали 1,5–2 унции кора всеки ден в продължение на минимум шест дни, под формата на прах, екстракт или хапчета. Това е от порядъка на 1–2 g хинин на ден. Грубо изчисление, базирано на по-точни рецепти за приготвяне на отвари от кора на прах за треска, предполага дневни дози, еквивалентни на около 1 g хинин, разпределени на няколко дози. Такова изчисление очевидно е обект на значителна несигурност, особено по отношение на концентрацията на хинин в оригиналния материал. Това предполага обаче, че дневните дози, използвани след 1820 г., са просто адаптации от век и половина употреба на прах от кората (189)(192)(191).

### *Синтез и охарактеризиране на хинина през 19-ти и 20-ти век*

В светлината на нарастващия брой положителни медицински доклади, натрупани до началото на 19-ти век, малцина са тези, които се съмняват, че кората на *Cinchona* е „добро“ лекарство за периодични трески. След 1800 г. усъвършенстването на процедурите за киселинно-алкална екстракция на активните съставки на лечебните растения дава редица пречистени молекули, представляващи медицински и фармацевтичен интерес. Лечението на няколко заболявания, преди това основано на използването на сурови растителни екстракти, сега може да се изследва на по-количествена основа. Вследствие на това се наблюдава една експлозия от клинични експерименти с нови молекули (190). След

пречистването на хинина и други алкалоиди от *Cinchona* през 1820 г. (195), той бива незабавно тестван и при пациенти. Многобройни медицински наблюдения и доклади за случаи от цял свят скоро след това показват, че хининът е специфичен за „маларийни“ (интермитентни) трески. По този начин лечението на треска с хинин допринесе значително за нозографията на маларията, като разграничи треската, повлияваща се от екстрактите, и тази, която не се повлиява.

Хининовите алкалоиди обаче не са единствените лекарства, тествани активно като антималярийни средства. След като Пол Ерлих открива, че някои багрила оцветяват микроорганизмите, метиленово синьо започва да се използва като антималярийно средство (196). Кратък съвременен доклад за контролирано сравнение на метиленово синьо с хинин заключава, че първото е с по-добра ефективност (197), но все пак интересът към метиленово синьо продължава и днес (198). Въвеждането му води до химични замествания на оригиналното ароматно ядро и идентифициране на редица други молекули, активни срещу малария (повечето от които не са тествани до 1930 г. – виж текста по-долу).

В допълнение на казаното дотук, тъй като арсенът и производните на арсена отдавна са били също използвани като антималярийни средства, органичните производни на арсен (*Atoxyl* и *Salvarsan*), разработени за лечение на сифилис (199), са тествани при пациенти с малария (200). Въпреки това, проучванията са слабо контролирани и в малък мащаб и никое от съединенията не се оказва достатъчно ефективно, за да измести хинина и неговите алкалоиди от доминиращата им позиция при лечението на малария (188).

## **Лечение на малария през 21 век**

Маларията е протозооза, причинена от *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* и *Plasmodium malariae*. Най-тежките форми се развиват от *P. falciparum*. Развива се след ухапвания със заразен женски комари от рода *Anopheles*. Клинично маларията протича с циклични температурни пристъпи (през 48 часа при *P. vivax*, *P. ovale* и *P. falciparum*, и през 72 часа при *P. malariae*), развитие на хипохромна анемия и хепатоспленомегалия. С различните антималярийни средства се осъществява диференциално повлияване на отделните фази на развитието на плазмодиите (201).

Със стандартно използваната профилактика се постига първично разрушаване на тъканните шизонти, което води до предотвратяване развитието на еритроцитната фаза, докато клиничната профилактика цели разрушаване на развитите се еритроцити и потискане на клиничната симптоматика. Радикалното лечение води до безрецидивно оздравяване (202).

При доказване на малария, лечението се извършва основно според утвърденото от МЗ и публикувано на сайта на НСЦРЛП - Фармакотерапевтично ръководство по специалност „медицинска паразитология“ и по-специално съгласно посочения там „Алгоритъм за терапевтично поведение“ (179).

В Клинична пътека № 99 (А и Б), по която лечебните заведения работят с НЗОК, е включена групата животозастрашаващи трансмисивни паразитози – малария и лайшманиози (203).

Алгоритъм на терапевтично поведение при диагностицирана малария:

1. При неусложнени форми на тропическа малария (*P. falciparum*) се прилагат перорални лекарствени продукти съгласно утвърдените стандарти на СЗО, както

следва: Resochin табл. (INN: Chloroquine 250 mg) - използва за резистентни щамове (204), Lumartem (INN: Artemether-lumefantrine 40/240 mg) - за лечение на неусложнени случаи на малария, Artesunate + Mefloquine 25/50 mg табл. - за лечение на неусложнени случаи на малария (205), Atovaquone-Proguanil 250/100 mg табл. - за лечение на резистентни към *P. falciparum* лекарства (206), Quinine sulfate 200 mg - за лечение на *P. falciparum*, резистентни към Chloroquin (207).

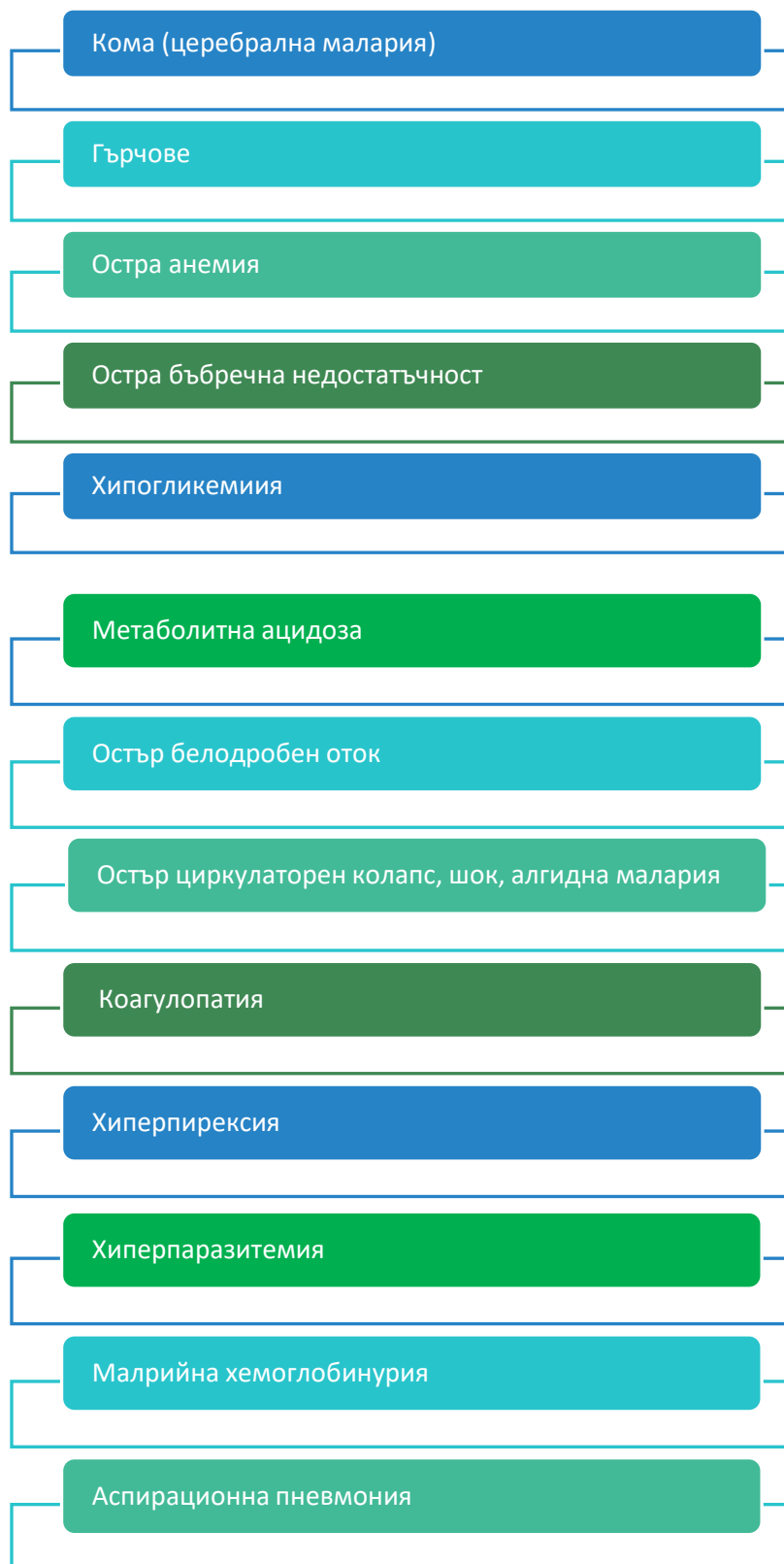
2. При случаи на усложнена тропическа (*P. falciparum*) малария се прилагат следните лекарствени продукти съгласно утвърдените стандарти на СЗО, както следва: Artesunate for Injection (60 mg/ powder + 1 ml of 5% sodium bicarbonate) – показан е за лечение на тежка малария (208), Artemether amp. 80 mg/ 1 ml за лечение на тежка и усложнена малария, причинена от области, където има множествена лекарствена резистентност и лечение на неусложнена малария в ситуации, при които има широко разпространение на множествена лекарствена резистентност към *P.falciparum* (209). Quinine dihydrochloride Injection 600 mg/ 2 ml - за лечение на остри пристъпи на малария, включително пристъпи, дължащи се на резистентност към хлорохин или мултирезистентни щамове на *Plasmodium falciparum*. Хининът се използва парентерално при церебрална, тежка или усложнена малария или при повръщане позволява задържането на перорално приложено лекарство (210).

3. При малария предизвикана от *P. vivax* се прилагат следните лекарства: Resochin табл. (INN: Chloroquine 250 mg),

Primaquine phosphate табл. 15 и 7,5 mg - Прилага се за противорецидивно лечение, след приключване на лечебния курс с Chloroquine.

4. При малария предизвикана от *P. vivax* се прилагат следните лекарства: Resochin табл. (INN: Chloroquine 250 mg, Primaquine phosphate - не се прилага противорецидивно лечение с Primaquine phosphate.

На (фиг. 21) са показани най-често срещаните усложнения при болни от малария.



фиг. 21 Показва най-често срещаните усложнения при болни от малария

Терапевтично поведение по отношение на усложненията от малария:

- Кома (церебрална малария) - Поддържане дихателните пътища, изключване на други възможни причини за кома, като хипогликемия и бактериален

менингоенцефалит. Избягване употребата на кортикостероиди, хепарин и катехоламини.

- Гърчове - Поддържане на дихателните пътища; Diazepam – интравенозно или интратекално, или интрамускулно Paraldehyde.
- Остра анемия – Кръвопреливане (179) и прилагане на еритропоетин (211).
- Остра бъбречна недостатъчност - Поддържане на водно-солевия баланс. Диализа, при нужда.
- Хипогликемия - Мониторирание на кръвната захар; назначава се болус от глюкоза (последвани от инфузия на 5 или 10 % глюкозен разтвор).
- Метаболитна ацидоза – лекуване на хипогликемия, хиповолемиа, Gram-негативна септицемия. Приложение физиологичен разтвор чрез инфузия.
- Остър белодробен оток – Предотвратяване на ексцесивната рехидратация. Назначаване на кислород. Приложение на Furosemid. Венесекция и кръвопускане на кръв.
- Остър циркулаторен колапс, шок, алгидна малария – Изключване на Gram – негативна септицемия и да се вземе кръв за посявка, да се назначат парентерално антибиотици и да се коригират хемодинамичните нарушения.
- Коагулопатия - Преливане на цяла кръв или кръвосъсирващи фактори - 10 mg Vit K – интравенозно.
- Хиперпирексия – приложение на Парацетамол. Охлаждане с влажни компреси, обдухване с вентилатор.
- Хиперпаразитемия - Прилагане на парентерална антимальна терапия. Прилагане на обменна трансфузия.
- Малрийна хемоглобинурия - Продължаване антимальното лечение, при нужда – хемотрансфузия.
- Аспирационна пневмония - Промяна позицията на пациента, назначаване на парентерални антибиотици, назначаване на кислород и дихателни упражнения (физиотерапия).

<b>Критерии</b>	<b>Времеви период</b>
Прекъсване на фебрилните пристъпи	<i>от 24 до 48 ч след започване на лечението</i>
Намаляване на паразитемията (брой паразити в $\mu$ л кръв)	<i>до 24 ч след започване на лечението и пълно отсъствие на маларийни плазмодии в края на терапевтичния курс</i>
Повлияване на усложненията	<i>до 48-72 ч след започване на лечението – излизане от кома (при церебрална малария), нормализация на функцията на бъбреците (при прояви на остра бъбречна недостатъчност), спонтанно дишане (при прояви на белодробен оток или остра дихателна недостатъчност)</i>
Нормализиране на кръвните показатели (основно ПКК)	<i>в края на терапевтичния курс</i>
Клинично оздравяване на пациента.	<i>в края на терапевтичния курс</i>
Трикратно отрицателен резултат за маларийни паразити.	<i>в края на терапевтичния курс</i>

табл. 14 Критерии за оценка на ефикасността на прилаганата терапия при малария

В (табл. 17) по-долу е направен сравнителен анализ между моделния Списък на основните (есенциални) лекарства за лечение на малария на СЗО – 22-ри списък, публикуван през 2021 г. (212), лекарствени продукти за лечение на малария, описани във фармакотерапевтичното ръководството за лечение на тази болест в нашата страна, както и дали съответните лекарства имат разрешение за употреба в Р.България.

Модел на списък на основните лекарства за лечение на малария Световната здравна организация – 22-ри списък, 2021 г.	Описани лекарствени продукти за лечение на малария във фармакотерапевтичното ръководство от 2019 г.	Разрешение за употреба на лекарствения продукт за лечение на малария в Р. България
Amodiaquine	Не	Не
Artemether	Да	Не
Artemether + Lumefantrine	Да	Не
Artesunate	Да	Не
Artesunate + Amodiaquine	Не	Не
Artesunate + Mefloquine	Да	Не
Artesunate + Pyronaridine tetraphosphate	Не	Не
Chloroquine	Да	Да
Dihydroartemisinin + Piperaquine phosphate	Не	Не
Doxycycline	Не	Да
Mefloquine	Не	Не
Primaquine	Да	Не
Quinine	Да	Не
Sulfadoxine + Pyrimethamine	Не	Не
Не	Atovaquone-Proguanil	Не

табл. 15 Сравнителен анализ на характеристиките на различните лекарства, налични моделния Списък на основните (есенциални) лекарства за лечение на малария на СЗО

## Дискусия

Добре подготвените квалифицирани специалисти, които могат да разпознаят маларийния плазмодии в капка кръв чрез микроскопско изследване, не са добре обучени за извършване на подобен тест и може грешно да тълкуват резултатите, което от своя страна да забави навременното поставяне на правилна диагноза. Необходимо е извършването на следдипломно продължаващо обучение на специалистите за припомняне на важните отличителни белези при разпознаване на по-редките тропически болести.

В нашата страна препоръките за лечение се извършват според Фармакотерапевтично ръководство специалност “медицинска паразитология”, което не е адаптирано според последния публикуван (22-ри списък, 2021 година) Примерен списък на основните лекарства на Световната здравна организация и посочените в него продукти за лечение на малария.

В България има само едно регистрирано лекарство, разрешено за употреба и индикация за лечение на малария, което да е включено във фармакотерапевтичното

ръководство, публикувано на сайта на НСЦРЛП, спрямо 9 изброени и посочени там продукта.

Осигуряването на лекарства за лечение на маларията в България е много усложнено. Реално в 90% от случаите не е възможно да бъде проведено от обикновения гражданин, тъй като медикаментите за нейното реализиране не са налични в регистрирани в Република България (РБ). Практиката показва, че е необходимо да има лекарствен резерв на такива продукти и това може би е единственото решение за незабавно снабдяване на лечебните заведения в София и страната с медикаменти за спешно лечение на хоспитализираните случаи със малария и други паразитни заболявания. Необходимо е централизиране на информацията свързана с указания, диагностициране чрез различни методи и техники, алгоритъм на лечение, налични лекарствени продукти за лечение на маларията на маларията в РБ на едно място, например чрез изготвяне на единен специализиран портал (по аналогия на съществуващия за COVID-19).

Необходимо е актуализиране на Фармакотерапевтичното ръководство спрямо последния примерен списък на основните лекарства на СЗО, тъй като той съдържа списък с препоръчани основни лекарствени продукти, изброявайки най-ефикасните, безопасни и рентабилни лекарства за приоритетни състояния. Препоръчаните продукти следва да се избират въз основа на текущо и очаквано бъдещо значение за общественото здраве и потенциала им за безопасно и рентабилно лечение. Опитът по отношение на маларията показва, че също в помощ на специалистите по клинична лаборатория, паразитология и микробиология може да бъде направено ръководство с описание, както за популярните инструментални методи от близкото минало, така и за последните постижения в науката, чрез различни иновативни утвърдени в световната практика тестове, които се прилагат в маларийно активните райони и са доказали тяхната ефективност.

**Сравнителен анализ на официалната публикувана информация за превенция, профилактика, препоръки за предпазване, диагностика и лечение на болестта малария – между държавите: Р. Гърция и Р. България**

#### *Диагностициране на заболяването*

Р. Гърция – Публикувано е специално Ръководство на Националната организация за общественото здраве (НООЗ). Маларията е исторически най-честата причина за треска при пътници, идващи от ендемични страни. В (табл. 18) са изброени страните, които гръцките власти приемат за ендемични за малария:

*Афганистан, Ангола, Бангладеш, Бенин, Бутан, Боливия (Многонационална държава), Ботсвана, Бразилия, Буркина Фасо, Бурунди, Камбоджа, Камерун, Централноафриканска република, Чад, Колумбия, Коморски острови, Конго, Коста Рика, Кот д'Ивоар, Корейска народнодемократична република, Демократична република Конго, Джибути, Доминиканска република, Еквадор, Екваториална Гвинея, Еритрея, Етиопия, Френска Гвиана, Франция, Габон, Гамбия, Гана, Гватемала, Гвинея, Гвинея-Бисау, Гвиана, Хаити, Хондурас, Индия, Индонезия, Кения, Лаоска народнодемократична република, Либерия, Мадагаскар, Малайзия (записани са случаи на зоонозна малария P. knowlesi), Малави, Мали, Мавритания, Майот, Мексико, Мозамбик, Мианмар, Намибия, Непал, Никарагуа, Нигер, Нигерия, Пакистан, Панама, Папуа-Нова Гвинея, Перу, Филипините, Република Корея, Руанда, Сао Томе и Принсипи, Саудитска Арабия, Сенегал, Сиера Леоне, Соломоновите острови, Сомалия, Южна Африка, Южен Судан, Судан, Суринам, Свазиленд, Тайланд, Източен Тимор, Уганда, Обединена република Танзания (континентална част), Обединена република Танзания (Занзибар), Вануату, Венецуела (Боливарска република), Виетнам, Йемен, Замбия и Зимбабве.*

*табл. 16 Ендемичните за малария страни, съгласно Приложение 1 на Ръководството на НООЗ (источника съпада с данните от Световния годишен доклад за маларията на СЗО 2015-2022 г.)*

Във всеки случай с клинично съмнение за малария се препоръчва незабавен лабораторен тест за малария, по-специално микроскопско изследване на натривка от периферна кръв (референтен метод) или бърз диагностичен тест в най-близката диагностична лаборатория.

Важно е да се подчертае, че клиничната картина на маларията не е специфична и заболяването може да се прояви със симптоми на вирусна асоциация. Пациенти с малария от ендемични страни (напр. от Пакистан, Афганистан, Бангладеш, Индия, Африка на юг от Сахара) могат да имат много леки симптоми поради частичен имунитет (напр. децимално фебрилно движение и главоболие) или може дори да не проявяват клинични симптоми (напр. липса на температура), но имат само съвместими лабораторни находки (анемия и/или тромбоцитопения) или спленомегалия. От друга страна, хората без имунитет обикновено имат треска с втрисане. Честа лабораторна находка е тромбоцитопения (или анемия, или показатели за хемолиза).

Инкубационното време на маларията варира в зависимост от вида на плазмодия. Специално за *P. vivax* малария инкубационният период обикновено е 12-18 дни, но може да бъде много по-дълъг (до 6-12 месеца в някои случаи). Освен това пациентите с *P. vivax* или *P. ovale* малария често получават рецидиви (до > 5 години). Следователно бдителността за съмнителни случаи трябва да остане през цялата година и независимо от продължителността на престоя на пациента в Гърция и времето от годината.

Незабавно, при всеки пациент с малария, трябва да се направи оценка на клиничната и лабораторна картина, за да се определи дали е проста/неусложнена или тежка/усложнена форма на малария, тъй като лечението е различно. Незабавната медицинска оценка на тежестта и тежестта на заболяването и навременното прилагане на подходящо лечение са от решаващо значение за прогнозата на пациента (213).

Целта на проведеното проучване е да се покаже обективно сериозността на проблема – малария, като се обсъди накратко наличната информация за профилактика, химиопрофилактика, препоръки за защита и процедури за пристигащи от маларийно активни райони, динамика на предаване, диагностика и лечение, като се покажат приликите и разликите в Република България и в Република Гърция.

Направен е преглед на нормативната база, събрани са литературни данни относно диагностиката, международни препоръки за профилактика и лечение на малария. Бяха анализирани различни видове лекарствени терапии. Представен е алгоритъм за терапевтично поведение при профилактика и лечение на малария в Република България и Република Гърция. В Р. България е обобщена информацията за лекарствени продукти, които се внасят от оторизирани фирми вносители за сметка на бюджета на лечебните заведения, сключили договор с НЗОК за прием на пациенти по тези клинични пътеки съгласно изискванията на Наредба № 10/МЗ от 17.11.2011 г. (123), условията и реда за лечение с неразрешена употреба на лекарствени продукти в Република България (ДВ, бр. 95 от 2.12.2011 г.). В Р. Гърция е направен преглед на закон 4512/2018 (ДВ 5/А` 17.1.2018 г.) (214) и процедурата към него отговорна за внос и разпространение на одобрени лекарства (в ЕС и трети страни), които не се продават в Гърция и се прилагат към одобрени показания и са предназначени изключително за индивидуална употреба. Лекуващият лекар може чрез единната електронна система за предварително разрешение да поиска по електронен път лекарства от чужбина, които не са в обращение в Гърция, за нуждите на конкретен пациент. Чрез системата се осъществява електронно управление и разглеждане

на искания при необходимост от реимбурсиране на лекарства от Министерството на здравеопазването на Гърция. В този случай Националната организация по лекарствата (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων - EOF) позволява движението на продукта/и в Гърция, стига да са изпълнени условията (215).

За извличане на допълнителна актуална информация е прегледан и анализиран последният Световен годишен доклад за маларията на СЗО (2015 г.-2022 г.) (169).

Резултатите от проучването показват, че законодателните уредби на здравната информация в Р. България и Р. Гърция за провеждане на химиопрофилактика, препоръки за предпазване, процедури на пристигащите от маларийно активни райони и лечение на болестта малария имат сходство, но и разлики. Сходството идва основно от следването на процедурите на СЗО, а разликите се дължат на разлики в локалното законодателство, профилактика, методите на лечение и средствата за информиране на населението. В Р. България реално в 95% от случаите не е възможно да бъде проведена химиопрофилактика от обикновения гражданин, тъй като медикаментите за нейното провеждане не са налични в аптечната мрежа и липсва каквато и да е законова рамка за тяхната поръчка и доставка. В Р. Гърция има достатъчно регистрирани продукти за провеждане на химиопрофилактика. В България липсата на животоспасяващи лекарствени продукти за лечение на малария не е гарантиран, че може да се случи в кратки срокове поради сложността на процедурата и наличието на лекарствени продукти в различни доставчици. Необходимо е държавата да поддържа резерв, който при нужда да бъде предоставян на съответното лечебно заведение. Практиката показва, че подобен лекарствен резерв е абсолютно необходим и на този етап това е единственото решение за незабавно снабдяване на лечебните заведения в София и страната с медикаменти за спешно лечение на хоспитализираните случаи със споменатите по-горе паразитни заболявания, включително малария. В Гърция има достатъчно регистрирани продукти за провеждане на лечение на малария. Там също има електронна система за поръчка на лекарствени продукти за лечението на малария чрез попълване на формуляр от лекуващия лекар, което улеснява значително снабдителния процес.

Р. България – Чрез Наредба № 17 от 30 юли 2008 г. се определят условията и реда за провеждане на диагностика, профилактика и контрол на внасяните паразитни болести, идващи от ендемични за паразитни болести региони, с цел недопускане внасянето и разпространението на тези заболявания на територията на Р. България (183).

От голямо значение за доказване на паразитите в организма на гостоприемника са специфичните паразитологични лабораторни методи на изследване, но с не по-малко значение за насочване към диагнозата паразитоза имат следните по-важни и непаразитологични изследвания:

- Хематологични: Пълна кръвна картина и диференциално броене: Анемия, левкопения с релативна моноцитоза, лимфоцитоза, ускорено СУЕ се наблюдава при малария.
- Биохимия на кръвта: Повишени стойности на билирубин, чернодробните (ASAT, ALAT и GGT) трансaminaзи се повишават, уреята и креатининът се повишават повече при остра бъбречна недостатъчност при усложнена малария (*P. falciparum* и *P. malariae*).
- Биопсичен материал: маларийни паразити в костен мозък (8).

Микроскопията се счита за „златен стандарт“ за диагностика на малария (119). Бързата и точна диагноза на маларията е от съществено значение за намаляване заболяемостта и смъртността. Най-надеждният и стандартният метод, използван за откриване на инфекции с малария, е микроскопско изследване на дебели и тънки кръвни намазки оцветени по Giemsa и изследвани от висококвалифициран микроскопист (120). Въпреки това, липсата на квалифицирани специалисти в медицински заведения в засегнатите райони често води до неправилно тълкуване на резултатите. Идеалната кръвна проба за изследване се получава чрез убождане на пръст или ушна мида, тъй като плътността на развитите трофозоити или шизонти е по-голяма в кръвта от тази богата на капиляри област (121). Кръвта, получена чрез венепункция, събрана в епруветки, покрити с хепарин или секвестрин (EDTA) с антикоагулант, е приемлива, ако се използва скоро след вземане, за да се предотврати промяна в морфологията на белите кръвни клетки (WBC) и маларийните паразити. Трябва да се приготвят както дебели, така и тънки кръвни филми.

Амплификация на паразитна ДНК с PCR е специфичен метод и може да открие ниски концентрации на паразити, но отнема време и изисква специализирано оборудване (119).

### *Превенция, химиопрофилактика и препоръки за предпазване*

Р. Гърция - Маларията е най-често "внесаната" от пътниците болест. Международните пътувания непрекъснато се увеличават, тъй като все повече и повече хора пътуват с бизнес, социални, хуманитарни или развлекателни цели. Високорисковите дестинации са Субсахарска Африка, особено Западна Африка, следвана от Океания, Югоизточна Азия, Централна и Южна Америка. Броят на пътуващите до тези страни надхвърля 125 милиона годишно. От тях 50% са пътуващи, посещаващи роднини и приятели, с които основно се свързва нарастващият брой случаи на внесена малария в развитите страни.

Тропическите и субтропичните страни, където маларията е ендемична, са все по-популярни дестинации и за гръцките пътници. По-голямо предаване на малария при пътуващите се наблюдава в Субсахарска Африка. Според проучвания 5-49% от пътуващите до тези области развиват антитела срещу малария. Рискът от инфекция се увеличава с продължителността на престоя и е по-голям, когато пътниците посещават селски райони. Този риск е 10-20 пъти по-голям риск за пътуващите в Азия и 30-40 пъти по-висок риск за пътуващите в Южна Америка. По-голямата част от пътуващите са заразени с щамове *P. falciparum* и *P. vivax*. По-малко от 5% от случаите се дължат на *P. ovale*, *P. malariae* и *P. knowlesi* щамове, устойчиви на антималярийни средства. В повечето части на Африка и особено в Африка на юг от Сахара, Южна Америка, Индийския полуостров, S.A. устойчивият на хлорохин *P. falciparum* е ендемичен за Азия и Океания. Области с чувствителен към хлорохин *P. falciparum* са някои страни в Централна и Южна Америка, Северна Африка, Азия и Близкия изток. Единствените области с известна устойчивост на Plasmodium към мефлохин са граничният регион между Тайланд и Мианмар и между Тайланд и Камбоджа. По отношение на доксициклин и комбинацията от атовакуон/прогуанил, досега не е докладвана резистентност на Plasmodium.

Нито една предпазна мярка сама по себе си не осигурява пълна защита. Всяка мярка допринася за превенцията и всички заедно осигуряват максимална защита.

Комарите, които пренасят малария, хапят главно от залез до изгрев слънце. Поради тази причина на пътниците се препоръчва:

- Да предпочитат дрехи с дълги ръкави и дълги панталони.
- През нощта да спят в помещения с комарници или комарници на прозорците и вратите.
- Да се използват инсектициди (таблетки, димящи спирали или спрейове) за пръскане на стаите преди сън.
- Не придвижвайте, дори и за кратки периоди от време, без да сте покрити с репелент против насекоми. Най-ефективните репеленти за насекоми са тези, които съдържат DEET (N,N-diethyl-meta-toluamide) в концентрация 30-50%.
- Да не се спи без палатка на открито.

Профилактика с антималярийни средства (Химиопрофилактика) според:

- Страната и региона на дестинация
- Часа, в който ще се проведе пътуването
- Продължителността на пътуването
- Индивидуалните особености на пътуващия

се препоръчват антималярийни средства (хлорохин, или мефлохин, или атовакуон/прогуанил, или доксициклин, или примаквин). В зависимост от препоръчаното лекарство, началния час и продължителността на химиопрофилактиката варират. Това, което всеки лекар трябва да знае е, че всяка треска при пътник, който се връща от ендемична по малария страна, до 12 месеца след завръщането му, трябва да повдигне съмнение за малария и че всеки случай на подозрение за малария трябва да се третира като спешен. Повечето случаи на усложнения и смъртни случаи от малария се дължат на забавяне на диагнозата и лечението (216).

Р. България - Профилактика на маларията включва следните мерки:

- спрямо източника на зараза – ранна диагностика и лечение на болните и заразноносителите и диспансерно наблюдение;
- спрямо преносителите: борба с ларвите (ларвицидна обработка и зарибяване на водоемите с рибката гамбузия), хидромелеоративни мероприятия за пресушаване и отводняване на блатата и застойните водоеми, унищожаване на комарите и други;
- индивидуална профилактика - предпазване от ухапвания от комари (използване на репеленти, инсектициден спрей, високочестотни вибратори; замрежване на прозорци и врати и други); провеждане на химиопрофилактика с лекарствени препарати.

При пътуване в чужбина – да се посети личния лекар или паразитолог, за да се получат указания за предпазване от малария; набавяне и вземане със себе си препоръчаните препарати за химиопрофилактика и за лична доза при спешни случаи.

При завръщане от чужбина отново да се посети личния лекар и да се уведоми, че пациентът се е завърнал от тропическа страна; при всяко температурно състояние в период до три години след завръщането незабавно да се потърси медицинска помощ.

В (табл. 19) са предоставени лекарствените продукти за химиопрофилактика описани в ръководствата за химиопрофилактика в съответната страна, както и статуса на тяхното разрешение за употреба в Р. Гърция и Р. България.

ЛП за химиопрофилактика в Гърция	ЛП за химиопрофилактика в България
Chloroquine phosphate <sup>1</sup>	Chloroquine phosphate <sup>1</sup>
Meflocin (Mefloquine) <sup>1</sup>	Mefloquine (Lariam) <sup>2</sup>
Дохосуцилин (Doxycycline) <sup>1</sup>	Дохосуцилин (Vibramycin) <sup>1</sup>
Malarone (Atovaquone + Proguanil) <sup>1</sup>	Malarone (Atovaquone + Proguanil) <sup>2</sup>
Ripacin (Primaquine) <sup>2</sup>	*
Proguanil (Proguanil) <sup>2</sup>	*
*	Paludrine (Proguanil) <sup>2</sup> + Chloroquine <sup>1</sup>

табл. 17 Списък на лекарствени продукти за химиопрофилактика на малария в Република Гърция и Република България

Легенда: Зелено 1 – регистрирано в страната, Червено 2 – не регистрирано в страната, \* не е описано в ръководството за химиопрофилактика

### Лечение на малария (съгласно националните препоръки в двете страни)

Р. Гърция – Има няколко документа, чрез които се описва лечението на болестта малария: Учебници и ръководства по паразитология, Работни документи: Малария – Алгоритъм за първоначална оценка и лечение на възрастни в Гърция (217), Насоки за лечение на малария в Гърция – актуализирана: януари 2020 г. (218), "В готовност" спешно лечение: (SBET) – описващ терапевтичните схеми за лечение при пътуващи (219).

Р. България: Лечението се извършва основно според: Фармако-терапевтично ръководство специалност “медицинска паразитология” - Алгоритъм за терапевтично поведение: КП № 99 (А и Б) е включена група животозастрашаващи трансмисивни паразитози – малария и лайшманиози (179).

В (табл. 20) се предоставени лекарствените продукти за химиопрофилактика описани в ръководството за химиопрофилактика, както и статуса на тяхното разрешение за употреба в Р. Гърция и Р. България.

ЛП за лечение на малария в Гърция	ЛП за лечение на малария в България
Coartem - Artemether/ Lumefantrine <sup>2</sup>	Coartem - Artemether/ Lumefantrine <sup>2</sup>
Dihydro- artemisin- piperaquine <sup>1</sup>	*
Malarone-Atovaquone/ Proguanil <sup>1</sup>	Malarone-Atovaquone/ Proguanil <sup>2</sup>
Chloroquine phosphate <sup>1</sup>	Chloroquine phosphate <sup>1</sup>
Mefloquine <sup>1</sup>	*
Clindamycin <sup>1</sup>	*
Doxycycline <sup>1</sup>	Doxycycline <sup>1</sup>
Quinine dihydrochloride/sulfate <sup>2</sup>	Quinine dihydrochloride/sulfate <sup>2</sup>
Primaquine phosphate <sup>2</sup>	Primaquine phosphate <sup>2</sup>
*	Artesunate + Mefloquine <sup>2</sup>

*	Artemether <sup>2</sup>
*	Artesunate <sup>2</sup>
Plaquenil Hydroxychloroquine <sup>1*</sup>	*

табл. 20 Списък на лекарствени продукти за лечение на малария в Република Гърция и в Република България

Легенда: Зелено 1 - регистрирано в страната, Червено 2 – не регистрирано в страната, \* не е описано в ръководството за фармакотерапевтичното ръководство

## Дискусия

В Р. България препоръките за превенция, статистиката, лечение и всички други процедури са разпръснати на множество места например: Национален център за заразни и паразитни болести, Министерство на здравеопазването, Министерство на външните работи, Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, Национален център по общественото здраве и анализи, множество болници и РЗИ-та с различна по актуалност и пълнота информация, и др.

В Р. Гърция е централизирана информацията, различни методи на препоръки за превенция, лечение, статистика и анализ са разположени на страницата им - Националната организация за общественото здраве (EODY), както и материали за трениране на медицинските специалисти с актуална информация (213). Методите за анализ в Р. Гърция и Р. България са сходни, но в България няма достатъчна наличност на необходимите лабораторни материали в страната и достатъчно обучен персонал по места. Също така липсва единен портал, в който пътуващите може да се запознаят със статистиката, брошури за възрастни и деца с методи и поведение за предпазване от заразяване с малария за пътуващи до маларийно активни райони и електронно достъпни формуляри за регистриране на маларийно болните (220).

В заключение следва да отбележим, че в Р. България и Р. Гърция съществува потенциален риск от възстановяване на местната поява на маларията. Това се определя от наличието на два компонента – възприемчивост и уязвимост на тези две територии. Уязвимостта за сега е умерено вероятна и се определя от това, колко внесени случаи от ендемични райони с малария има в двете държави взети по отделно и заедно. Обаче тя е пряко свързана с редица фактори – процеси на миграция, социални и културни връзки и др., които в бъдеще могат да се променят и за това уязвимостта подлежи на постоянен мониторинг. За ограничаване на последствията от вноса и недопускане на маларията в България и Гърция, като за България трябва да се поддържа високо ниво на надзора на маларията, както наличието на утвърдени диагностични методи и консумативи със съответните обучени специалисти по места, така също и наличието на достатъчно лекарствени продукти в достатъчна наличност за своевременно провеждане на химиопрофилактика и лечение на маларията. Необходимо е централизиране на информацията свързана с превенцията, указания и методи за предпазване, регистрация, химиопрофилактика и лечение на маларията в Р. България на едно място - изготвяне на единен специализиран портал с актуална информация предпазване, профилактика и лечение на малария и други паразитни болести.

## Оценка на разходната ефективност на използването на химиопрофилактика чрез дърво на решенията и модел на Марков

За да се оцени разходната ефективност на химиопрофилактиката, бяха използвани два икономически модела: дърво на решенията и модел на Марков. И двата модела са изготвени със специализирана програма за моделиране TreeAge Pro 64-bit. Избраният анализ е от типа разход-ефективност, при който се измерват крайните резултати под формата на разходи за платеца (НЗОК) и здравни ползи под формата на добавени години живот (LY, life years). При този анализ се изчисляват инкременталните стойности за разходи и здравни ползи, от които се генерира стойност за инкременталното съотношение на разходната ефективност (ICER=лв./LY). Анализът е извършен при предварително зададен праг на разходната ефективност от 60636 лв./LY (3 пъти БВП на глава от населението за 2021 г.).

Тъй като съществуват различни видове химиопрофилактични режими, беше нужно да се избере един режим, който да се използва като примерен при моделирането. Като популярна опция, за която има значително количество публикувани данни, бе избран маларон (atovaquone + proguanil hydrochloride). Данните за ефикасност на този химиопрофилактичен режим бяха извлечени от публикацията на Sukwa *et al.* (1999) (221).

### Дърво на решенията

Дървото на решенията проследява пътя на пациента, изложен на риск от малария, като крайните резултати се генерират на база вероятността за настъпване на моделираните събития с пациента.

Във (фиг. 22) е представена структурата на модела. Приема се продължителност на моделирания период от 1 година, тъй като се използват годишни вероятности за настъпване на събитие, както и годишни стойности за здравни ползи и разходи. В зависимост от избраната стратегия, пациентът навлиза в модела с вероятност за разболяване от 37% (за рамото без профилактика) и 2% (за рамото с профилактика). Тези стойности са извлечени посредством литературна справка (221).

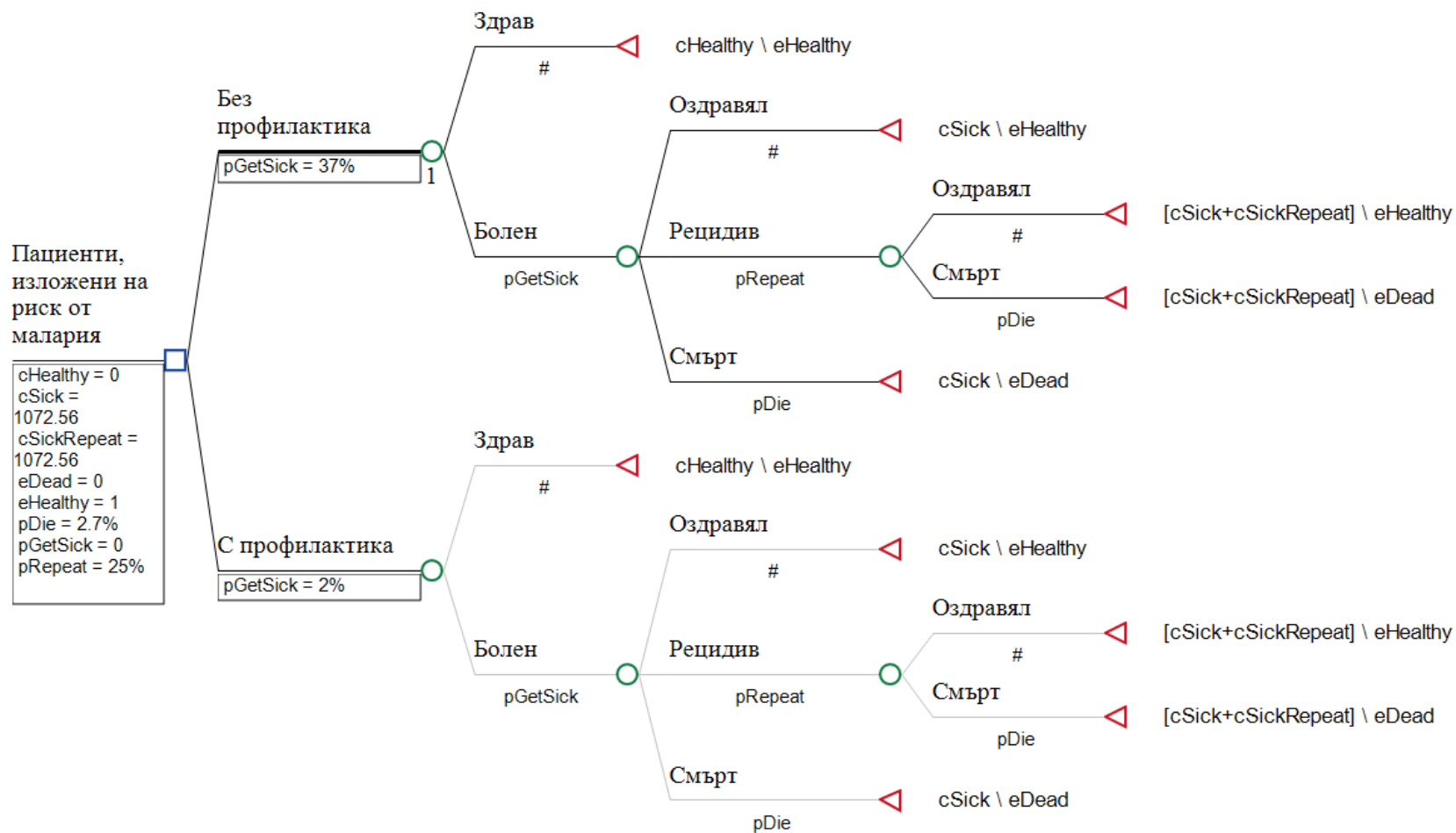
При навлизане в състояние „здрав“, пациентът излиза от модела с краен резултат 0 лв. за лечение и 1 добавена година живот, тъй като не е генериран разход за лечение и пациентът преживява.

При навлизане в състояние „болен“, пациентът има три последващи опции: оздравял, рецидив и смърт. Вероятността за смърт е изчислена на база данни за смъртност от малария през периода 2011-2020 година от България (2,70%) (табл. 21). Вероятността за рецидив е базирана на експертно мнение и е съобразено с реалната клинична практика в България (25%).

Излизайки от модела в състояние оздравял, пациентът акумулира разход за лечение (КП №99 „Диагностика и лечение на инфекциозни и паразитни заболявания, предавани чрез ухапване от членестоноги“ на стойност 1072,56 лв.) и здравни ползи от 1 добавена година живот. При рецидив, пациентите отново имат вероятност от смърт (2,70%) или оздравяване. Допуска се еднаква вероятност за смърт, без значение дали е първична инфекция или рецидив.

При оздравяване и смърт след рецидив се отчитат 2 броя КП№99, тъй като за рецидивиращото заболяване се налага повторна хоспитализация. Оздравелите пациенти получават +1 добавена година живот като здравни ползи, а починалите получават 0 добавени години живот като здравни ползи.

Излизайки от модела в състояние на смърт след разболяване (без да е навлизал в състояние на рецидив), пациентът акумулира еднократен разход за КП №99 на стойност 1072,56 лв. и 0 добавени години живот.



фиг. 22 Структура на дървото на решенията, използвано за моделиране на пътя на пациента, изложен на риск от малария

Данни за 2011-2020		
Общо болни от малария, брой	Общо смъртни случаи, брой	Процент починали от малария, %
111	3	2,70%

табл. 18 Средна годишна вероятност за смърт от малария (данни от България за периода 2011-2020 г.)

Резултатите от проведения анализ разход-ефективност са представени в (табл. 22). Според анализа, стратегията „с профилактика“ води до средна стойност за разход от 26,81 лв. в сравнение с 496,06 лв. за стратегията „без профилактика“ (разлика от 469,25 лв.). Средните стойности за здравни ползи са 1,00 добавена година живот за стратегията „с профилактика“ спрямо 0,99 добавени години живот за стратегията „без профилактика“. На базата на тези стойности, може да се обобщи, че стратегията „с профилактика“ би довела до средна стойност за спестен разход за платеща НЗОК от 469,25 лв. и добавени здравни ползи за пациента от 0,01 години живот. Според анализа на разходната ефективност, проведен с помощта на модел тип дърво на решенията, се констатира, че стратегията „с профилактика“ е доминираща спрямо „без профилактика“ (спестени разходи при по-високи стойности за здравни ползи).

Стратегия	Средна стойност за разход, лв.	Средна стойност за здравни ползи, LY	ICER, лв./LY
С профилактика	26,81	1,00	"С профилактика" е доминираща стратегия
Без профилактика	496,06	0,99	
Разлика	-469,25	0,01	

табл. 19 Резултати от проведения анализ (дърво на решенията)

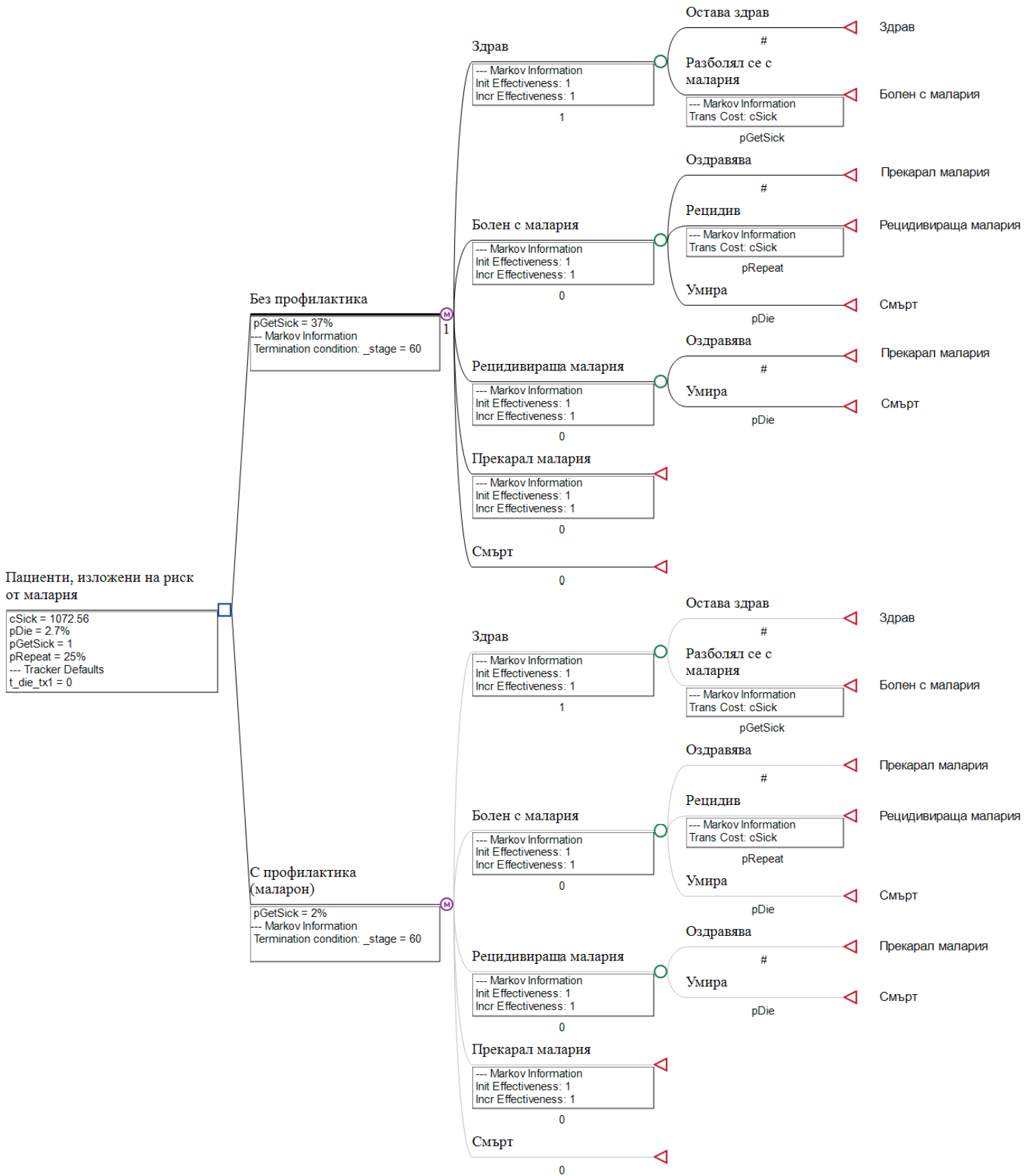
### Модел на Марков

За да се оцени по-дълъг времеви хоризонт, бе използван модел на Марков за моделиране на възможните здравни състояния при пациенти, изложени на риск от малария. Използваният времеви хоризонт е 60 години. Във (фиг. 23) е представена детайлно структурата на модела, която включва 5 здравни състояния и две възможни стратегии: „с профилактика“ и „без профилактика“.

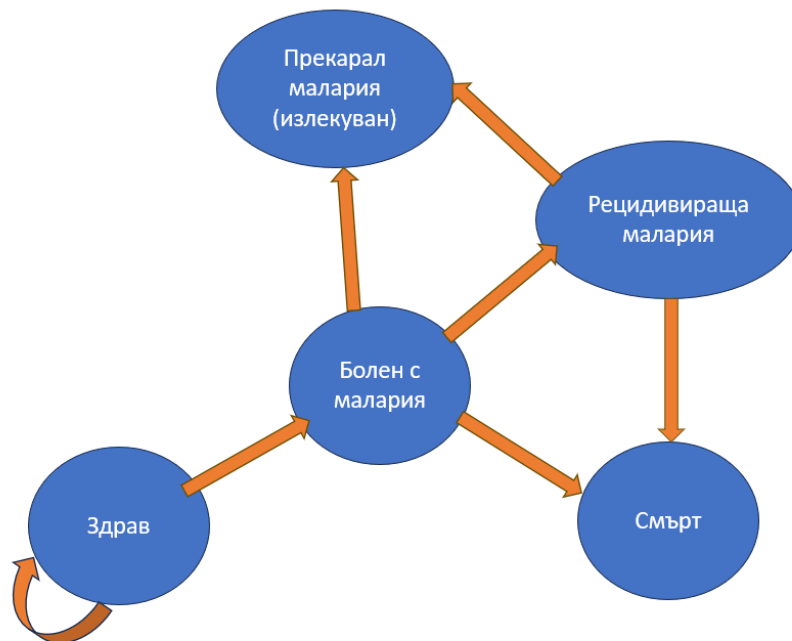
Здравните състояния, включени в модела са:

- Здрав
- Болен с малария
- Рецидивираща малария
- Прекарал малария (излекуван)
- Смърт

Във (фиг. 24) е представена опростена структура на модела по здравни състояния и възможните преходи между тях. Смъртта и „прекарал малария (излекуван)“ са абсорбиращи здравни състояния и навлезналите пациенти в тях остават в съответното здравно състояние до края на моделирания период. В модела се приема опростяващ подход, при който се допуска, че пациент, разболял се от малария, не би бил изложен на същия първоначален риск от разболяване. Поради тази причина в модела се отчита, че пациент, преминал през състояние на болест („болен с малария“ и/или „рецидивираща малария“), при напускане на модела в състояние „прекарал малария (излекуван)“, остава в това състояние до края на моделирания времеви хоризонт.



фиг. 23 Модел на Марков: детайлно изображение



фиг. 24 Структура на модела на Марков по здравни състояния

Всички пациенти навлизат в модела в състояние „здрав“, като са изложени на риск от разболяване. В зависимост от това в кое рамо се намира моделираният пациент, той би имал вероятност от разболяване от 37% (за рамото без профилактика) или 2% (за рамото с профилактика). Тези стойности са извлечени посредством литературна справка (221).

При навлизане в състояние „болен с малария“, моделираният пациент би могъл да оздравее и премине към състояние на „прекарал малария (излекуван)“, да получи рецидив и да премине към състояние на „рецидивираща малария“ или да умре и да премине в състояние „смърт“.

В модела се отчита еднократен разход за хоспитализация при разболяване с малария, както и при рецидив на болестта. Разходът е съобразен с реалната клинична практика в България и е на стойност 1 072,56 лв. (цената на КП №99 Диагностика и лечение на инфекциозни и паразитни заболявания, предавани чрез ухапване от членестоноги“).

Здравните ползи в модела се отчитат като добавени години живот и всяка година в състояние различно от „смърт“ се отчита като една добавена година живот.

Допуска се, че вероятността за смърт от малария е еднаква, без значение дали е първична инфекция или рецидив. Годишната вероятност за смърт при пациенти, болни от малария, е изчислена на база данни от България за периода 2011-2020 г. и е със стойност 2,70% (табл. 23).

Данни за 2011-2020		
Общо болни от малария, брой	Общо смъртни случаи, брой	Процент починали от малария, %
111	3	2,70%

табл. 20 Средна годишна вероятност за смърт от малария (данни от България за периода 2011-2020 г.)

Вероятността за рецидив е базирана на експертно мнение и е съобразено с реалната клинична практика в България (25%).

Резултатите от проведения анализ разход-ефективност са представени в (табл. 24). Според анализа, стратегията „с профилактика“ води до средна стойност за разход за пациент за целия моделиран времеви хоризонт от 940,14 лв. в сравнение с 1 340,70 лв. за стратегията „без профилактика“ (разлика от -400,56 лв.). Средните стойности за здравни ползи са 59,19 добавени години живот за стратегията „с профилактика“ спрямо 58,11 добавени години живот за стратегията „без профилактика“. На базата на тези стойности, може да се обобщи, че стратегията „с профилактика“ би довела до средна стойност за спестен разход за плащане НЗОК от 400,56 лв. и добавени здравни ползи за пациента от 1,08 години живот. Според анализа на разходната ефективност, проведен с помощта на модел на Марков, се констатира, че стратегията „с профилактика“ е доминираща спрямо „без профилактика“ (спестени разходи при по-високи стойности за здравни ползи).

Стратегия	Средна стойност за разход, лв.	Средна стойност за здравни ползи, LY	ICER, лв./LY
С профилактика (маларон)	940,14	59,19	"С профилактика" е доминираща стратегия
Без профилактика	1 340,70	58,11	
Разлика	-400,56	1,08	

табл. 21 Резултати от проведения анализ (модел на Марков)

### Анализ на чувствителността

С цел оценяване на устойчивостта на резултатите е извършен анализ на чувствителността при сравнението между стратегиите „с профилактика“ и „без профилактика“. При вероятностния анализ на чувствителността, към всеки параметър, подложен на оценка, е зададено параметрично разпределение – нормално за разходите и бета за вероятностите. Варират се параметрите: цена на КП №99, вероятност за смърт и вероятност за разболяване (за всяко оценявано рамо). Избраният интервал, в който да варира параметрите, е  $\pm 20\%$ . Анализът използва спринцовка зададен праг на благоприятна разходна ефективност от 60636 лв. (3 пъти БВП на глава от населението по данни на НСИ за 2021 г.).

Еднопосочен анализ на чувствителността не е извършен, тъй като според препоръките на ISPOR графичното изображение на ICUR с отрицателна стойност („с

профилактика“ доминира) трябва да се избягва и следователно не е извършен еднопосочен анализ на чувствителността (торнадо диаграма) (222).

В (табл. 25) са представени резултатите от проведената Монте Карло симулация с 1000 итерации. Обобщените (средни) резултати от симулацията са представени в (табл. 26) Монте Карло симулация: сравнение между „с профилактика“ и „без профилактика“

Във (фиг. 25) са представени резултатите от анализа в графичен вид, като всяка точка представлява една итерация. В 100% от итерациите стратегията „с профилактика“ е била разходно ефективна (над прага за благоприятната разходна ефективност от 60636 лв.). Това се интерпретира като 100% вероятност за разходна ефективност на стратегията „с профилактика“ в сравнение с „ без профилактика“ (фиг. 26).

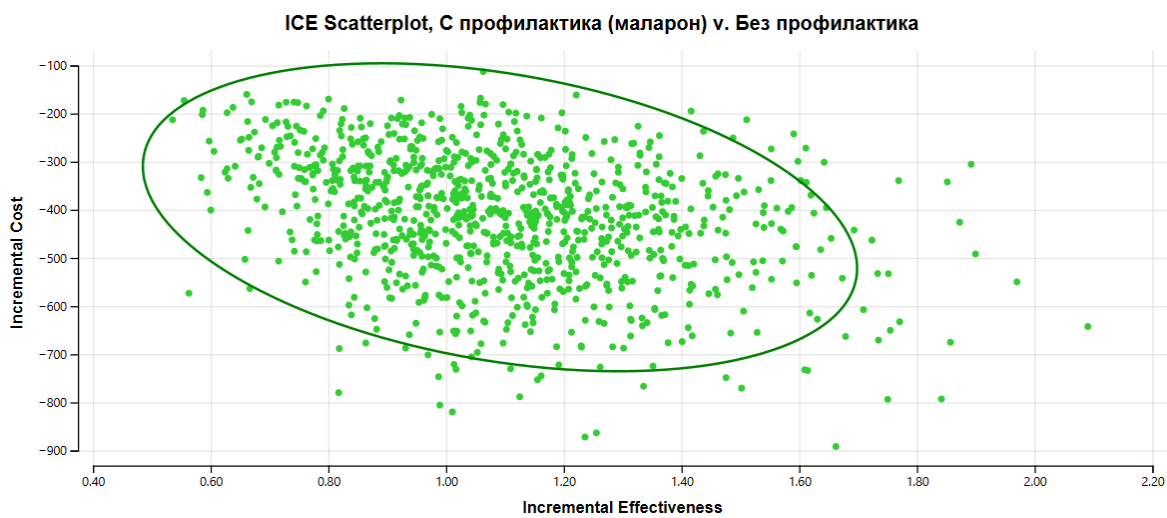
На базата на тези резултати, може да се обобщи, че вероятностният анализ на чувствителността потвърждава резултатите от основния анализ и по този начин валидира тяхната устойчивост.

Параметър	Разходи „С профилактика“, лв.	LY „С профилактика“	Разходи „Без профилактика“, лв.	LY „Без профилактика“
Mean	935,75	59,19	1351,31	58,10
Std Deviation	207,28	0,20	266,29	0,38
Minimum	438,59	58,44	619,29	56,67
2.5%	539,36	58,76	850,47	57,26
10%	680,97	58,93	1005,97	57,60
Median	926,51	59,21	1342,49	58,13
90%	1206,68	59,43	1707,32	58,55
97.5%	1355,73	59,52	1867,77	58,72
Maximum	1607,11	59,63	2133,30	59,06
Sum	935747,69	59 191,74	1351307,89	58 100,06
Size (n)	1000,00	1000,00	1000,00	1 000,00
Variance	42965,64	0,04	70911,14	0,15
Variance/Size	42,97	0,00	70,91	0,00
SQRT[Variance/Size]	6,55	0,01	8,42	0,01
95%% Lower Bound	922,90	59,18	1334,80	58,08
95%% Upper Bound	948,59	59,20	1367,81	58,12

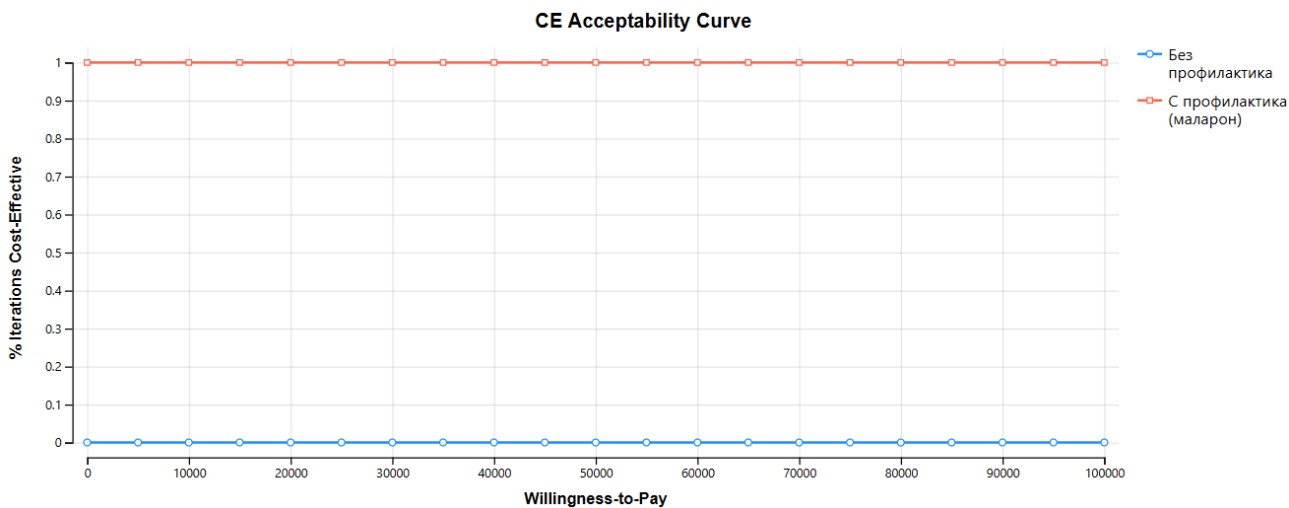
табл. 22 Монте Карло симуляция: сравнение между „с профилактика“ и „без профилактика“

Стратегия	Разходи, лв.	Δразходи, лв.	LY	Δ LY	ICER, лв./ LY
С профилактика	935,75	-	59,19	-	-
Без профилактика	1 351,31	-415,56	58,10	1,09	„С профилактика“ доминираща

табл. 26 Вероятностен анализ на чувствителността: обобщени резултати



фиг. 25 Вероятностен анализ на чувствителността: графика



фиг. 26 Вероятност за разходна ефективност

## Състрадателно лечение. Регулаторна рамка в България. Ролята на медицинския персонал за достъп до лекарства за състрадателна употреба

Съгласно наскоро приетия Европейски регламент (223)(224), пациенти с тежки и живото застрашаващи заболявания, за които няма подходящи разрешени за употреба или реимбурсирани лекарства, могат да получат достъп до т.нар. състрадателно лечение с неразрешен продукт, за който клиничното изпитване е приключило, но още не е разрешен

за продажба или пък още е в етап на изпитване. В България състрадателното лечение е регламентирано с приетите през октомври 2018 г. промени в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (225) и промени в Наредба №10 (226). С това пациентите получават възможности за лечение, което може да се окаже животоспасяващо или удължаващо живота им. Това лечение се организира и финансира от фармацевтичните компании и се осъществява само при наличие на достатъчно данни за ефикасност и безопасност. Пациентите могат да бъдат информирани от своя лекуващ лекар за провежданите в България програми за състрадателна употреба и подходяща за тяхното състояние. За тази цел Изпълнителната агенция по лекарствата публикува на своята интернет страница информация за дейностите по лечение с лекарствени продукти за състрадателна употреба, за които има положително становище (227).

Много нови лекарства и медицински устройства бяха разработени през последните години. Разрешението за пускане на пазара и реимбурсирането на нови терапии често отнема време и чакането е изтощително, а в някои случаи – и невъзможно за пациентите. По-рано клиничните изпитвания бяха единственият начин за достъп до нови лекарства в процес на разработка. Въпреки това, не всички пациенти отговарят на критериите за участие, особено пациенти с живото застрашаващи, дълготрайни, сериозно инвалидизиращи и редки заболявания (228). Тези пациенти, за които няма подходящи разрешени за употреба или реимбурсирани лекарства и не отговарят на критериите за участие в клинично изпитване, могат да получат достъп до лечение с неразрешени продукти в рамките на програми, одобрени от регулаторните органи в съответните държави. Тези програми се наричат под различни имена в различните държави: ранен достъп, специален достъп, програма за управляван достъп, състрадателна употреба, състрадателен достъп, достъп по име на пациент, временно разрешение за употреба, кохортен достъп, достъп с предварително одобрение. В България във всички регулаторни документи се използва термина „състрадателна употреба“; в публикации във вестници и списания се използва и термина „милосърдна употреба“.

Много често в тези програми фармацевтичните компании предоставят медикаментите за своя сметка, без заплащане от страна на пациентите. Когато клиничните изпитванията са във фаза 3 и са към края си или когато разрешението за регистриране е в процес на разглеждане, фармацевтичните компании могат да отворят програми за състрадателна употреба. При определени индикации, например онкологични заболявания, програмите могат да бъдат започнати и в по-ранен етап на разработване, например когато лекарството е във фаза 2 на клинични изпитвания. Исторически, в САЩ състрадателната употреба започва в края на 70-те години с предоставянето на медикаменти в процес на изпитване на определени пациенти, а през 1987 г. FDA въвежда регулация за състрадателна употреба и е създадена официална програма в отговор на искането на пациенти с ХИВ/СПИН до лекарства в процес на разработване извън рамките на клиничните изпитвания. През 90-те години, докато се провеждат клинични изпитвания фаза 3, Glaxo-Wellcome прави програма за състрадателна употреба и предоставя безплатно лекарството си за СПИН Retrovir (Ziduvudine) на 22 000 пациенти. Genzyme Corporation провежда три мащабни международни програми за състрадателна употреба и осигурява Cerezyme (imiglucerase) за животоспасяващо лечение на стотици силно засегнати пациенти с болест на Гоше (229).

През 1992 във Франция се приема „Temporary Authorization for Use (ATU)“ а през 1994 във Великобритания „Guidance on use and supply of “Specials” с които нормативни актове се регламентира състрадателната употреба в тези държави. Чак през 2004 Европейския съюз (ЕС) въвежда като изключение състрадателната употреба на лекарства с Регламент 726/2004. Европейска агенция по лекарства (ЕМА) предоставя регламенти и препоръки, съгласно които всяка държава членка е разработила свои собствени правила и разпоредби. Към настоящия момент, 18 държави членки на ЕС имат добре дефинирани национални разпоредби и процедури за състрадателна употреба на лекарства (230).

Най-много програми за състрадателна употреба има в онкологията, неврологията и генетичните заболявания.

В България програмите за състрадателна употреба се провеждат след съгласуване с Изпълнителна агенция по лекарства (ИАЛ). Промяната влиза в сила през октомври 2019 г., след обнародването на Наредбата за изменение и допълнение на Наредба № 10 от 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Р. България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (225)(226).

Целта на проведеното проучване е да представи законовата рамка в България и да презентира пред медицинските специалисти още една възможност за достъп на пациенти с тежки заболявания до нови възможности за лечение. Също така да информира медицинските специалисти как могат техните пациенти да кандидатстват и да бъдат включени в програми за състрадателна употреба. Не на последно място бихме искали да посочим основните разликите между програмите за състрадателна употреба и клиничните изпитвания.

Осъществен е преглед на наличната нормативна база в българското законодателство, уреждаща организирането, съгласуването и провеждането на програми за състрадателна употреба. Очертаване ролята на медицинския персонал в процеса на получаване на лекарства за състрадателна употреба. Чрез използване на документален метод е направен паралел между клиничните проучвания и програмите за състрадателна употреба и са посочени основните разлики между двата процеса.

В България условията и редът за лечение на група от пациенти с лекарствен продукт за състрадателна употреба е уредено със Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина в сила от 13.04.2007 (изменения от 10.2018) и Наредба 10 от 17.10.2011 за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Р. България лекарствени продукти, лекарствени продукти прилагани извън условията на разрешението за употреба, и лекарствени продукти за състрадателна употреба, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266А, ал. 2 от закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (изменения от 2019 г.).

Наредба 10 Раздел IV определя условията и реда за лечение на пациенти по програми за състрадателна употреба.

Мястото, където може да бъдат лекувани пациенти по програми за състрадателна употреба, е регламентирано в член 19, ал. 2, а начина за съхранение и управление на лекарствата е законово поставено под отговорността на болничния фармацевт.

Член 20 определя кой има право да заявява програма за състрадателна употреба. Според Наредба 10, заявителят на програмата (т. нар. „отговорно лице“) подава заявление по образец с придружаващи документи в Изпълнителна агенция по лекарства (ИАЛ). В 14-дневен срок от датата на подаване на документацията ИАЛ разглежда представените документи. При непълна документация, ИАЛ може да изиска допълнителна информация. След съгласуване на програмата, ИАЛ уведомява ЕМА като посочва дали е необходимо становище от Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) за условията за състрадателна употреба, публикува програмата за състрадателна употреба на своята интернет страница, поддържа актуализиран списък с данни за включените в програмата пациенти, лечебни заведения и лекуващи лекари, документира получените съобщения за нежелани лекарствени реакции от пациенти и ги изпраща в базата данни "Юдра Виджиланс".

Към настоящия момент, само две програми за състрадателна употреба за публикувани на страницата на ИАЛ. Няма информация дали тези програми са все още отворени или са приключили (227).

Наименование на продукта	Терапевтични показания	Дата на съгласуване от ИАЛ	Отговорно лице
Risdiplam 0,75 mg/ml powder for oral solution	Спинална мускулна атрофия, тип 1 и 2	03.11.2020	„РОШ БЪЛГАРИЯ“ ЕООД гр. София 1618 ул. „Бяло поле“ № 16 тел. + 359 2 818 44 71 bulgaria.clinicaloperations@roche.com
Concizumab 40 mg/ml solution for injection in a prefilled syringe	Тежка форма на хемофилия А (FVIII<1%) и средно тежка/ тежка форма на хемофилия Б (FIX ≤2%)	18.10.2021	Novo Nordisk A.S Novo Allé, Bagsvaerd 2880, Дания тел. +45 4444 8888 ktn@novonordisk.com

табл. 23 Програми за състрадателна употреба в България

Задължения на отговорното лице: Отговорно лице е заявителят на разрешение за употреба по чл. 6 от Регламент (ЕО) 726/2004 за съответния лекарствен продукт; или производителят на лекарствения продукт или възложителят на одобрено клинично изпитване. Отговорното лице има следните задължения:

- провежда програмата за състрадателна употреба така, както е съгласувана от ИАЛ
- предостави на лекуващия лекар протокола и всички необходими документи, които се предоставят на пациентите
- уведомява ИАЛ за започване на програмата за състрадателна употреба, при включване/изключване на пациент в нея, при предсрочно прекратяване или спиране
- осигурява безвъзмездно лекарствения продукт

- предоставя на лекуващия лекар и на ИАЛ всяка нова информация, свързана с безопасността, която може да промени съотношението полза/риск; подава в базата данни "Юдра Виджиланс" получените съобщения за подозирани нежелани лекарствени реакции, подава в ИАЛ годишен доклад за безопасност
- представя в ИАЛ и на лекуващия лекар приетите от СНМР становища съгласно чл. 83, параграф 4 от Регламент (ЕО) 726/2004 и констатации от програми за състрадателна употреба, които се провеждат в друга държава - членка на ЕС, или в друга държава - страна по Споразумението за ЕИП
- уведомява ИАЛ за всяка промяна в информацията по чл. 20, ал. 3, 4 и 5 и да прилага съответните документи;
- съхранява цялата документация най-малко десет години след нейното завършване или предсрочно прекратяване
- сключва застраховка, покриваща отговорността на отговорното лице и лекуващия/те лекар/и

Ролята на лекуващия лекар е посочена в Наредба 10, чл. 24 и 25 се определят и ролята и задълженията на лекуващия лекар при провеждането на програми за състрадателна употреба. Лекуващият лекар може да уведоми пациент със съответното заболяване за възможността да бъде включен в програмата, като е задължително пациентът да подпише писмено информирано съгласие, което може да бъде оттеглено по всяко време. Лекуващият лекар има задължението да уведоми отговорното лице за всеки включен/изключен пациент, носи отговорност за провеждане на лечението, документира и съобщава на отговорното лице всяко съмнение за нежелана лекарствена реакция, свързана с лекарствения продукт.

Включването на нови пациенти в програмата за състрадателна употреба продължава, докато лекарственият продукт бъде пуснат на пазара; или отговорното лице прекрати програмата предсрочно, за което уведомява ИАЛ. Пациентите, вече включени в програмата за състрадателна употреба, получават лекарството по програмата докато започне реимбурсацията в съответната държава, за да не бъде прекъсвано лечението на пациентите.

#### *Разлики между програми за състрадателна употреба и клинични изпитвания*

Както клиничните изпитвания, така и програмите за състрадателна употреба предоставят нови лекарства на тежко болни пациенти, когато са изчерпали всички налични възможности за лечение. По своята същност, това са различни процеси. Тъй като програмите за състрадателна употреба стават все по-често срещани в глобалната здравна система, е важно за медицинския персонал, пациентите и пациентските организации да бъдат запознати с разликите между тях.

Най-голямата разлика е причината. Клиничното изпитване се провежда от производител на лекарства, който иска да получи одобрение и регистрация за употреба. За да получи одобрение, производителят трябва да докаже пред регулаторните органи, че лекарството е безопасно за употреба и че е поне толкова добро, ако не и по-добро от наличните медикаменти които вече се използват в клиничната практика. Клиничните изпитвания позволяват на производителя да тества лекарството си в контролирана и регулирана обстановка за да събере необходимите данни за безопасност и ефикасност.

Програмата за състрадателна употреба има друга цел. Въпреки че производителят на лекарството може да събира данни за безопасност и ефикасност от пациентите и медицинския персонал, по същество тези програми не се правят за получаване на регистрация. Те са създадени единствено, за да доставят лекарство на тежко и критично болни. Производителът на лекарства обикновено осигурява лекарството чрез програма за състрадателна употреба, защото това е последната надежда на пациента (231).

Все пак, програмите имат определени ползи и могат да предложат редица допълнителни предимства на една фармацевтична компания, като например:

- Предоставя възможност за запълване на „празнината“ между клиничните проучвания и търговското предлагане
- Дава ценна информация за употребата преди масовото пускане в клиничната практика
- Може да разкрие подкласове пациенти, които не са представени в клиничните проучвания (232)
- Може да помогне за идентифицирането на пациенти, които могат да бъдат насочени към клинично изпитване
- Подобрява репутацията на компанията и избягва негативната публичност (233)

В (табл. 29) по-долу сме посочили основните разлики между клиничните изпитвания и програмите за състрадателна употреба.

	Клинични изпитвания	Програми за състрадателна употреба
Добра Клинична практика (ДКП)	Изискване за спазване правилата за ДКП	Няма изискване за спазване на правилата за ДКП. В България се изисква законово да се спазват правилата на ДКП
Законодателство и регулация	ДКП EU Директиви/ Законодателства на съответните държави, FDA- Code of Federal Regulations Title 21, и т. н.	Различни регулаторни изисквания във всяка държава
Законодателство и регулация в България	Централизирана процедура за одобрение на клинични проучвания	Подаване на заявление по образец до ИАЛ с придружаващи документи
Одобрение от етична комисия	Задължително	Не винаги се изисква
Цели	Изследване за ефикасност/ безопасност/ фармакологични свойства	Лекуване на пациентите
Отговорност	Възложителят на изпитването е отговорен за използването на изпитвания продукт	Лекуващият лекар е отговорен за лечението на пациентите
Информация за безопасност	Активно събиране на информацията за безопасността	Информацията за безопасност се събира спонтанно

Включване на пациенти	Възложителят на проучването може да насърчи включването на пациентите в проучването	Необходимо е молба от лекуващия лекар до отговорното лице, лекуващият лекар може да уведоми пациенти за отворена програма за състрадателно лечение
Информирано съгласие	Всички участници дават своето съгласие и подписват информирано съгласие преди започване на проучването. Информиранието съгласие може да се оттегли по всяко време	Всички пациенти дават своето съгласие и подписват информирано съгласие преди включване в програмата. Информиранието съгласие може да се оттегли по всяко време
Брой включени пациенти	Определя се от статистическия анализ за оценка на ефикасност, безопасност, други крайни цели	Няма изискване за брой пациенти.
Протокол	Задължително с включващи и изключващи критерии	Не е задължително да има протокол, но повечето програми имат включващи и изключващи критерии
Контрол	Наблюдение и контрол от страна на възложителя	Не се изисква активен контрол
Финансиране	Възложител. Изследователите и институциите получават заплащане за участие. Изпитвания продукт се предоставя от възложителя безплатно на пациентите	Отговорното лице. Лекуващите лекари и институциите не получават заплащане за участие. Лекарството се предоставя от отговорното лице безплатно на пациентите.

табл. 24 Основни разлики между клинични изпитвания и програми за състрадателна употреба на лекарства

В някои случаи може участници в клинични проучвания да бъдат прехвърлени в отворена фаза на проучване или в програми за състрадателна употреба. Преминаването към програма от регистрационно проучване е подходящо, когато:

- Лечението, а не събирането на данни, е основната цел.
- Фармацевтичната компания иска да осигури постоянен достъп до лечение за пациенти, които са се възползвали от лечението по време на клинично изпитване или са били в групата на плацебо.
- Фармацевтичната компания иска алтернатива на отворено проучване.
- Фармацевтичната компания вече не желае да разработва и комерсиализира продукта, въпреки че лекарите и пациентите са установили полза от лечението.

## Дискусия

Актуализираните Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (изменения от 10.2018 г.) и Наредба 10 от 17.10.2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, ясно посочват

начините за организиране на програми и отговорностите на всички лица, включени в процеса. Но въпреки промените в законодателната база, към настоящия момент в България има одобрени само две програми за състрадателна употреба в областта на неврологията (227). Състрадателната употреба може да се използва и за НОВИ лекарства за малария, което би помогнало значително при усложнена форма на малария при доказани добри резултати по време на клиничното проучване, като ниска токсичност и малка или никаква резистентност.

Необходимо е допълнително разясняване сред медицинските специалисти за възможностите за достъп на пациенти с тежки и живото застрашаващи заболявания до програми за състрадателна употреба. Тези програми могат да отговорят на нуждите на пациенти, които нямат възможност да получат лекарства в рамките на клинично изпитване или чрез търговски канали и да бъдат живото спасяващи. Лекарите, пациенти и пациентски организации могат да окажат натиск върху фармацевтичните компании да осигурят достъп до техните медикаменти в процес на разработване. Програмите за състрадателна употреба трябва да се разглеждат като неразделна част от всяка продуктова стратегия и като възможно продължение на клинични проучвания.

### **Репозициониране на лекарствени продукти за лечение на малария**

Репозиционирането може да се определи като повторно търсене на нови терапевтични опции за използване на известни лекарства. То е стратегия за откриване на нови индикации на вече разрешени или тествани лекарства извън първоначалните им показания. През последните години фармацевтичните компании все повече възприемат стратегията за повторно използване на лекарства в своите програми за откриване и разработване на лекарства, което води до идентифициране на нови биологични мишени, чрез иновации. Тази стратегия е много ефективна и иновативна, спестява време, рентабилна е и носи по-малък риск от неуспех в сравнение с традиционните методи за откриване на лекарства. Чрез максимизиране на терапевтичната стойност на съществуващите лекарства, повторното им използване увеличава вероятността за успех, чрез тези нови здравни технологии. Той служи като ценна алтернатива на дългия, скъп и ресурсоемък процес на намиране на нови молекулярни единици, чрез традиционни или *de novo* подходи за откриване на лекарства. Преназначаването на лекарства съчетава базирани на активност или експериментални иновативни методи с *in silico* базирани или изчислителни подходи за рационално разработване или идентифициране на нови употреби на лекарствени молекули. Той използва съществуващите данни за безопасност на лекарства, тествани върху хора, и пренасочва приложението им въз основа на валидни целеви молекули (234). Стратегията също се фокусира върху полифармакологията на лекарствата, за да отключи нови възможности за логично проектиране на по-ефикасни терапевтични средства за неоткрити медицински разстройства, чрез иновативни здравни технологии. Репозиционирането на лекарството също така изразява определени регулаторни предизвикателства, които възпрепятстват по-нататъшното му използване. Прегледът очертава забележителната роля на повторното позициониране на лекарства в откриването на нови лекарства, методите за прогнозиране на молекулярните мишени на молекулата на лекарството, предимствата, които стратегията предлага на фармацевтичните индустрии, обяснявайки как индустриалното сътрудничество с академичните среди може

да помогне за откриването на повече възможности за препозициониране. Фокусът на прегледа е да подчертае най-новите приложения на препозициониране на лекарства при различни разстройства. Прегледът също така включва сравнение на стари и нови терапевтични употреби на повторно предназначени лекарства, с оценка на техните нови механизми на действие и фармакологични ефекти при управлението на различни разстройства. Различни ограничения и предизвикателства, които преназначените лекарства срещат по време на тяхното разработване и регулаторни фази също са подчертани (235).

Резистентността на маларийния паразит към хлорохин представлява сериозен и нарастващ здравен проблем в тропическите страни (236). Друг проблем за лечението на малария в клинично тихият чернодробен стадий на инфекцията с *Plasmodium*, който протича в гостоприемник на бозайник и е основното пречка в жизнения цикъл на маларийния паразит. Чернодробната инфекция задължително предшества кръвния стадий на инфекцията, където се развива заболяването, предоставяйки възможност за целенасочена профилактика (237). Освен това, в случай на рецидивиращи видове *Plasmodium*, черният дроб също представлява резервоар от пасивни хипнозоити, които могат да се активират отново седмици до години след заболяването. първична инфекция, представляваща допълнителна тежест за глобалните усилия за ликвидиране на малария. (238) Следователно насочването към този етап от жизнения цикъл на паразита е абсолютно изискване за постигане на радикално излекуване на инфекцията чрез рецидивиращи видове *Plasmodium* parasite. Понастоящем само две лекарства, примаквин и тафеноквин, са одобрени за елиминиране на хипнозоити при лечението на рецидиви на малария (239). Използването на тези 8-аминохинолини обаче е възпрепятствано от тяхната токсичност. Всъщност е известно, че тези лекарства причиняват хемолиза при болни с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (G6PD), генетично заболяване, което е доста често срещано в ендемичните за малария райони. (240) Следователно, съществуващата празнина в профилактичните и терапевтични нужди, свързани с чернодробна инфекция от *Plasmodium*, трябва спешно да бъде запълнена. Един възможен подход към това предизвикателство се състои в използването на възможността за повторно използване на одобрени лекарства от различни терапевтични категории, за да се преодолее тази празнина (241). Предвид нарастващите нива на резистентност към съществуващата терапия са необходими нови възможности за лечение и профилактика на маларията (242).

### **Описание на извършената експериментална част:**

Беше извършен подробен анализи на базата данни с клинични изпитвания за болестта малария, достъпни на [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Всички клинични изпитвания, бяха подложени на анализ, бяха извлечени, анализирани и включени в проучването.

В нашия случай за разширено търсене, бяха приложени следните критерии:

- Тип изследване – „Интервенционални проучвания (Клинични изпитвания)“
- Статус - „Приключило“
- Фаза на проучването – „2/3 и 3“

- Състояние или заболяване – „Малария; P. falciparum; P. vivax; P. malariae“
- Популация – „Възрастни (Adult) и по-възрастни (Older Adult)“
- Стартиране на първото проучване – „май 2001 г.“
- Първоначално завършване на последното проучване – „14.06.2022 г.“

От така зададените критерии имаме 81 резултата проучвания разпределени със следната основна цел (primary purpose).

Основна цел на проучването	Брой проучвания
Лечение	52
Профилактика	23
Диагностично	3
Други	1
Няма	2
<b>Общо</b>	<b>81</b>

табл. 25 Показваща броя на проучванията според основната им цел

От тях при 15 клинични проучвания (18,5%) изпитват лекарствени продукти без индикация малария в кратка характеристика на продукта (КХП) и имат потенциал за репозициониране (общо това са 8 различни терапии).

ЛП кандидати за репозициониране	Брой проучвания
Azithromycin	5
Cotrimoxazole	4
Paracetamol	1
Ivermectin	1
Ivermectin + Albendazole	1
Protease inhibitors (lopinavir, ritonavir, efavirenz, zidovudine, lamivudine)	1
Folic acid	1
Zinc supplementation	1
<b>Общо</b>	<b>15</b>

табл. 26 Показва лекарствените продукти кандидати за репозициониране за болестта малария

В случая са избрани и анализирани 5 проучвания Азитромицин поради това, че са в най-много на брой и е налична по голяма база данни.

Прочуванията с Азитромицин са проведени в периода:

- Стартиране на първото проучване – „септември 2003 г.“
- Първоначално завършване на последното проучване – „януари 2013 г.“

Всички участници в двете проучвания NCT00082576 (243) и NCT00367653 (244) са били хоспитализирани общо 467 участници, след провеждането на три последователни ежедневни кръвни натривки, които са дали отрицателен резултат за асексуална P. falciparum паразитемия са включени в проучванията на следните две рамена Азитромицин/Хлорохин и Мефлокин. Участниците в проучването са оценявани

ежеседмично в продължение на 42 дни, като първична крайна точка е коригираната, чрез полимеразна верижна реакция (PCR) скорост на паразитологично изчистване.

Заклучение на проведените проучвания е че при възрастни със симптоматична неусложнена фалципарум малария в Африка, комбинацията от Азитромицин 1000 mg и Хлорохин 600 mg веднъж дневно в продължение на три дни е довело до Ден 28 PCR-коригиран паразитологичен клирънс от  $\geq 98\%$  и не е по-нисък от лечението с Мефлокин. Комбинацията от Азитромицин и Хлорохин се понася добре (242).

В клиничното проучване NCT01136850 (245) са включени 2793 участници. Целта на проучването е периодичното превантивно лечение по време на бременност не е оценявано извън Африка. Ниското тегло при раждане (LBW, <2500 g) е често срещано в Папуа Нова Гвинея (PNG) и допринасящите фактори включват малария и инфекции на репродуктивния тракт. Пациентите са включени на следните две рамена Хлорохин, Сулфадоксин, Пириметамин и Азитромицин, Сулфадоксин, Пириметамин.

Заклучението на проведеното проучване е, че комбинацията от и Азитромицин, Сулфадоксин, Пириметамин е ефикасен и безопасен за намаляване на ниското тегло при раждане, вероятно действащ чрез множество механизми, включително ефект върху малария и полово предавани инфекции. Ефикасността на тази комбинация в присъствието на резистентни паразити и приносът на Азитромицин към бактериалната антибиотична резистентност изискват допълнително проучване. Способността на Азитромицин, Сулфадоксин, Пириметамин да подобрява резултатите от бременността изисква допълнителна оценка (246).

Удължената им продължителност и големият брой включени пациенти определят по-големия обем от данни за употребата на лекарствения продукт, който се събира и обработва. Допълнителна оценка на ключови параметри, като дългосрочна безопасност, подобрена ефикасност или доказателство за ново показание може да се извърши чрез обобщаване и комбинация от клинични изпитвания в нашия случай фаза II-III. Съществуват различни регулаторни и маркетингови стратегии за удължаване на жизнения цикъл на лекарствените продукти. Репозиционирането например е една ефективна стратегия за идентифициране на нови фармакологични или терапевтични показания за разработени лекарствени молекули. Когато дадено лекарство взаимодейства с общ сигнален път в човешкото тяло, който е част от различни патологични механизми, това може да доведе до откриване на нови терапевтични алтернативи за съществуващи състояния. Със своя антибиотичен и адитивен ефект в комбинация с други лекарствени продукти Азитромицин показва потенциал за пренасочване в различни област – като маларията, и др. Широкото използване на това антибиотичи от групата макролидите допринася за успешното разработване и разрешаване за употреба на биоподобни лекарствени продукти от лекарствените регулатори в САЩ и Европа. Целта на тази анализ е да проучи създаването и съвременното състояние на Азитромицин да анализира потенциала за повторно използване при различни показания и да проучи развитието и влиянието на генериците на антибиотика.

Репозиционирането позволява повече спестени средства и съкращава времето за достъп до пазара. (247)(248) Research and Markets описват в своя доклад за 2020 г. за

преназначение на лекарства, че разходите за разработване и маркетинг на преназначено лекарство са оценени на 300 милиона USD, в сравнение с 2-3 милиарда USD за ново такова (249).

Част от това намаление на разходите може да произтича от използването на подходи за повторно предназначение *in silico*, които използват изключително сложни системи за разпознаване на връзката между лекарството и болестта. Има два основни начина за извършване на това – единият използва компютъризирани молекулярни подходи, „OMIC данни“ и прогнозира взаимодействието между химическата структура и лекарствените мишени. (250)(251) Други са подходите за данни от реалния свят (RWD), които използват методи за събиране на данни, фокусирани върху идентифициране на неизвестна и/или неочаквана връзка между тенденциите в предписването и резултатите от пациентите. От една страна, те могат да намалят разходите за предклинично развитие и да премахнат необходимостта от тестване върху животни. От друга страна, спестяванията могат да дойдат от избегнати разходи поради неприемлива токсичност или невъзможност да се докаже клинична полза в хода на по-късните фази.

По време на клиничните изпитвания могат да бъдат генерирани спестявания чрез пропускане на някои от фазите на разработка по време на събирането на информация, необходима за регулаторно разрешение. Има описание, че средните разходи са както следва – Фаза I с 3,4 милиона, Фаза II – 8,6 милиона и Фаза III – 21,4 милиона. Тези разходи зависят главно от броя на рандомизираните субекти, участващите държави и сайтове, но видът на изследваната молекула не е важен фактор за разходите. Като се има предвид това, по-големи спестявания могат да възникнат, когато молекула, доказана като безопасна и ефикасна, бъде преназначена в близост до предишните си разрешени показания и се провеждат само изпитвания фаза III (252).

Направеният анализ на събраните данни от проучването показва, че механизмът на действие на Азитромицин може да засегне важна стъпка в патогенезата на маларията. Поради тази причина молекулата има потенциал за повторно използване в широк диапазон от показания. Този процес разкрива нови възможности за лечение на пациентите, съкращава времето за получаване на маркетингово одобрение на лекарствените продукти и намалява разходите на здравните системи. Друг инструмент за разширяване на достъпа до биологични терапии е разработването и разрешаването на биоподобни лекарства.

В заключение, Азитромицин е обещаваща молекула, която запазва потенциала си и представлява обект на интерес както за повторно предназначение, така и за разработване на биоподобни.

## Глава IV: Изводи

Анализът на данните от проведените проучвания дават основание за следните **ИЗВОДИ**:

Като обобщение може да се достигне до следните резултатите:

- Маларията засяга всички континенти и множество острови с тропичен и субтропичен климат и много важно условие е също така наличие на водоеми и заблатени места
- Резултатите показват, че при надморска височина над 1600-2000 метра, вероятността за заразяване драстично намалява.
- Разпространени са основано само два вида причинители на малария *P.vivax* и *P.falciparum*.
- Предоставени са следните ЛП за химиопрофилактика Mefloquine, Chloroquine, Proguanil, Doxycycline, Sulfadoxine – Pyrimethamine, Malarone (Atovaquone + Proguanil) и Artesunat. Някои от препаратите са регистрирани в други държави или на тези които са регистрирани в РБ не се поддържат наличности поради малката им употреба.
- Маларията се развива в страни с ниско икономическо развитие, страни с тропически климат и страни със слабо здравеопазване.
- Основните методи за предпазване от ухапване от комари е използването на репеленти и защитни мрежи срещу комари.
- Всички технологии, медицинските мероприятия, цялата национална здравна политика следва да се оценяват според принципите на ОЗТ от гледна точка на тяхната способност да дадат трайни резултати от здравен, икономически, социален и етичен характер за гражданите.

1. Детайлното проследяване в историческото развитие и анализрането на научните и практически знания за лечението на маларията показва актуалността на проблема в миналото и методите за лечение, които са били емпирични и доста неефективни поради трудното дозиране на нестандартизирани лекарства използвани за лечението на малария.

2. С изключение на два лекарствени продукта (Hydroxycloquine и Amphotericin B), в страната липсват регистрирани у нас животоспасяващи лекарствени продукти за лечение на внасяни от тропически страни и други паразитни болести като малария, лайшманиози, филарии, амебиаза, шистозомози и трипанозомози.

3. Регистрацията на профилактичните продукти би намалила възможността за заразяване с малария на български граждани и лечението в България или в чужбина в зависимост от престоя им.

4. Беше анализиран тежестта на изследвания здравен проблем в България и се изгради «път на пациента», при който се достигна до извода, че в много случаи е наличието на забавено диагностициране и късно започване на терапията поради не добрата подготовка на общопрактикуващите лекари, липсата на поддържащо обучение и неналичието на лекарствени продукти за стартиране на терапията незабавно след

диагностицирането. Изградената схема за пътя на пациента показва, че една единна система за регистрация на пациентите заминаващи и пристигащи от маларийно активни райони би улеснила значително ранното диагностиране на пациентите и започване на своевременното лечение би ускорило процеса на лечение, би намалило вероятността за поява на рецидиви, както и намаляването на смъртните случаи.

5. Направеният специфичен фармакоикономически анализ показва, че стойността на лечение на пациент, като лекарствени продукти е доста ниска и наличието и поддържането на централизиран запас от нерегистрирани лекарствени продукти за лечение на малария и други паразитни заболявания не би ангажирало сигнификантен финансов ресурс, но би помогнало за по-бързото излекуване, по-малко странични ефекти и по-малка вероятност за развитие на рецидив на малария, лайшманиози, филарииози, амебиаза, шистозомози и трипанозомози.

6. Проведеното проучване показва, че специализиран лекарствен резерв е абсолютно необходим и на този етап това е единственото решение за незабавно снабдяване на лечебните заведения в София и страната с медикаменти за спешно лечение на хоспитализираните случаи със споменатите по-горе паразитни заболявания.

7. До настоящия момент необходимите медикаменти след съответното разрешение на МЗ и ИАЛ са били внасяни от оторизирани фирми-вносители за сметка на бюджета на болничните заведения, имащи договор с НЗОК за прием на пациенти по тези клинични пътеки съгласно изискванията на Наредба № 10/МЗ от 17.11.2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти. Националната правна уредба, регулираща обществената лекарствено снабдителен процес с нерегистрирани лекарствени продукти за лечение на малария включва голям брой нормативни актове от различен ранг – закони, наредби и др., което създава условия за трудно им прилагане. Административната система за снабдяване с нерегистрирани лекарствени продукти е изградена централизирано, като липсва баланс в разпределението на правомощията между отговорните органи. Честите законодателни промени в различни нормативните актове и липсата на ясно изградена стратегия усложнява процеса допълнително.

8. Резултатите от собствените проучвания потвърдиха две от дефинираните научни хипотези:

- че нашата страна изостава от европейските тенденции в осигуряването на нерегистрирани лекарствени продукти за провеждане на химиопрофилактика, което се дължи на различни законодателни бариери и беше потвърдена също втората хипотеза, същия проблем се наблюдава при лечението на пациентите заболели от болестта малария, но в по-малка степен тъй като тук съществува процедура за поръчване на лекарствени продукти, която е доста тромава и усложнена.

- че недостигът на ефективни лекарствени продукти за лечение на малария и голямата резистентност към вече утвърдени продукти предоставят възможност за развитие на иновативни методи и нови здравни технологии, които може да бъдат използвани при репозиционирането. При него основните ползи са намаляването на времето за разработка на нова индикация за лекарствен продукт, изчерпателна

информация за вече установена бионаличност, фармакокинетика, токсичност и очаквани странични нежелани лекарствени реакции. Много важен и съществен момент е намаляването на средствата за разработване на нови молекули, които биха навлезли по-бързо на пазара на значително по-ниска цена за пациента.

## Глава V: Препоръки

Следните препоръки могат да бъдат изведени под внимание:

Препоръки към Министерски съвет.

Като основните правоимащи на законодателна инициатива следва да се вземат в предвид следните препоръки:

1. Своевременна актуализация на действащото законодателство по отношение на възможности за провеждане на профилактика и своевременно лечение на болестта малария и имплементиране на всички нови законодателни промени;
2. Включване в Националната здравна стратегия като приоритет, стимулирането на активно участие на доктори специалисти по паразитология и отбелязване на проблемите свързани с осигуряване на профилактика и лечение на паразитни болести, както и обновяването на нормативната база според последните препоръки на СЗО в годишните рапорти за маларийната болест.
3. Промяна в законодателството, насочена към стимулиране вземането в предвид гледната точка на пациента при неговото лечение.

Препоръки към Министерство на здравеопазването

Министерство на здравеопазването поема основната организация участваща в лекарствено снабдителния процес на нерегистрирани лекарствени продукти, което очертава следните препоръки:

1. Правната уредба на здравната информация в България за химиопрофилактика е много несвършена. Реално в 90% от случаите не възможно да бъде проведена от обикновения гражданин, тъй като медикаментите за нейното провеждане не са налични в аптечната мрежа и липсва каквато и да е законова рамка за тяхната поръчка и доставка
2. Липсата на животоспасяващи лекарствени продукти за лечение на малария не е гарантиран, че може да се случи в кратки срокове поради сложността на процедурата и наличието на лекарствените продукти в различни доставчици. Държавата е необходимо да поддържа резерв, който при нужда да бъде предоставяна съответното лечебно заведение.
3. Практиката показва, че подобен лекарствен резерв е абсолютно необходим и на този етап това е единственото решение за незабавно снабдяване на лечебните заведения в София и страната с медикаменти за спешно лечение на хоспитализираните случаи със споменатите по-горе паразитни заболявания.
4. Препоръчва се на Министерството на здравеопазването да инициира съвместно със водещите специалисти по паразитология прецизиране на законодателството относно лекарствено снабдителния процес не разрешени лекарствени продукти за профилактика и лечение на малария и други паразитни заболявания, както и да стартира кампания за тяхното популяризиране.
5. Необходимо е централизиране на информацията свързана с превенцията, указания и методи за предпазване, регистрация, химиопрофилактика и лечение на маларията в РБ на едно място - изготвяне на единен специализиран портал.

6. Приоритизиране на необходимостта от изготвянето на регистри на пациентите и техните заболявания. Сред многото ползи от регистрите биха били и достъпна информация при изготвяне на ОЗТ, както и възможност за дългосрочно проследяване на пациенти с цел недопускане на рецидиви на заболяването малария.

7. Според анализа на разходната ефективност, проведен с помощта на модел тип дърво на решенията, се констатира, че стратегията „с профилактика“ е доминираща спрямо „без профилактика“ (спестени разходи при по-високи стойности за здравни ползи).

Според анализа на разходната ефективност, проведен с помощта на модел на Марков, се констатира, че стратегията „с профилактика“ е доминираща спрямо „без профилактика“ (спестени разходи при по-високи стойности за здравни ползи).

8. Отделяне на необходимите финансови и материални ресурси за обезпечаване провеждането на противорецидивна диагностика и профилактика за вече излекуваните пациенти.

#### Препоръки към Изпълнителната агенция по лекарствата

1. Осигуряване на по-голям достъп на пациенти и пациентски организации на различните етапи на провеждане на лечениния процес.
2. Въвеждане на облекчени административни процедури.
3. Дигитализация на процесите свързани с продаване на заявления и документи.
4. Информирание на пациентите и техните представители за напредъка на науката, с цел по-добро комплайнс при последващата терапия.

#### Препоръка към НЗОК

1. Препоръчва се на НЗОК да започне да използва данните от реалната клинична практика, събрани посредством в собствената база данни, НЦЗПБ и НСИ и да извършва анализ и оценка и при нужда да актуализира на клиничните пътеки.

#### Препоръка към Медицинските университети

1. Препоръчва се на всички МУ включване и разширяване на хорариума часове в учебните планове на студентите по медицина, разглеждащи нормативните и практически изисквания при провеждането на профилактика, диагностициране, лечение, както и налагането на практика за продължаващо обучение след завършване с теми по инфекциозни болести, тропически болести, епидемиология и фармакотерапия.

#### Препоръка към медиите

1. Препоръчва се на медиите да постъпят обществено отговорно. Когато коментират или отразяват случаи на нежелани лекарствени реакции – да търсят мнението на изявени професионалисти в тази област и да дават думата на всички заинтересовани страни.

## Глава VI: Приноси

### *Научно – теоретични*

- ❖ Систематизирани са основните концептуални аспекти на провеждането на лечение на болестта малария, като е поставен акцент върху организацията и участниците в процеса.
- ❖ Детайлно проучена и анализирана е регулаторната рамка в областта на диагностиката, превенцията, профилактиката и лечението на болестта малария България от миналото до настоящия момент.
- ❖ С ретроспективен анализ е оценен броя на заболелите от малария в България, като са проследени тенденциите в развитието на сектора в сравнение с препоръките на СЗО за превенция, профилактика и лечение.
- ❖ Дефинирани са основните бариери (законодателни, административни и стратегически) пред провеждането на възможна профилактика и навременно лечение на болестта малария в България.
- ❖ Изведени са основните фактори, които оказват влияние на цялостния процес, в които се включват: информираност на населението, профилактиката, диагностиката и лечението на болестта малария от страна на лекарите, нормативната рамка и Министерство на здравеопазването в България.
- ❖ Систематизирани са основните концептуални аспекти на лечението, като е поставен акцент върху процеса на снабдяването на лечебните заведения с неразрешени за употреба в страната лекарствени продукти за лечение и
- ❖ Идентифицирани са основните законодателни бариери, които пречат на завърналите се пътници от маларични райони проактивно служител чрез въпросник на границата или електронна система да сменя подробна епидемиологична анамнеза и преди да има съмнение за заразяване (неясно температурно състояние и данни за анемия и хепатоспленомегалия) да бъдат насочени от личния лекар към лаборатория, извършваща паразитологични изследвания.
- ❖ Изведени са основните фактори, които оказват влияние върху запознатостта и желанието на пътуващите да проверяват информацията в страницата на Министерство външните работи преди пътуване или на друго място като РЗИ и личен лекар в България

### *Научно – приложни*

- ❖ Формулирани са препоръки за промени в българското законодателство, които да доведат до развитие качеството на лечение на маларията и др. тропически други паразитози и намаляването на вероятността за възникване на рецидиви.
- ❖ Формулирани са препоръки за промени в българското законодателство, които да доведат до въвеждане на система методика за информиране на заминаващите и пристигащите маларийни райони.

## Заклучение

Направи се оценка на потенциалните последствия не само за лекарствени продукти за лечение на малария, а също така и необходими лабораторни изследвания и медицински интервенции, но и на превантивните организационни мерки и политики за реформа в системата на здравеопазване свързано с осигуряването на постоянна наличност на лекарствени продукти за лечение на малария и мониторинг на пристигащите от маларийно активни зони.

Основната задача на ОЗТ е да предостави на тези, които вземат решения една задълбочена и обобщена оценка за потенциалните ефекти и резултати за здравето състояние, последиците за медицинската практика, здравната система, икономиката и обществото. Валидните заключения в процеса по ОЗТ дават възможност да бъде взето информирано решение дали една технология да се въведе или отхвърли, да се ускори или забави нейното разпространение и да бъдат ли предприети различни мерки за ускорено развитие на съществуващата практика и разширяването и в подходяща посока в помощ на пациента.

В последните години в страните членки на ЕС ускорено протичат процеси на въвеждане и хармонизиране на ОЗТ и създаване на специализирани агенции с цел гарантиране на прозрачност и ефективност при процеса на оценяване на нови здравни технологии. България е една от първите страни с национално компетентен, регулаторен орган и нормативно въведен процес по ОЗТ, на този етап само за лекарствени продукти. Както беше описано, този инструмент използва множество комплексни критерии, които следва да бъдат отчитани при оценяване и вземане на решение за заплащане с публични средства дори и за индикации, които са свързани с превенцията и лечението на малки групи, които трябва да бъдат предпазени, диагностицирани и/или лекувани от малария. Оценката и достъпът до иновативни технологии, включително терапии с нерегистрирани лекарствени продукти за лечение на малария, следва да е извън дебата за политически приоритети, а да води до разширяване на ресурсните възможности на здравната система и да отговаря на обществените нагласи.

Развитието на медицината и нарастващото разнообразие от лекарствени продукти за превенция и лечение на малария и тропически болести налагат постоянна преоценка на значението на различните видове лечения и тяхното имплементиране в законодателството и реалната практика чрез използване на ОЗТ. Тази преоценка би следвало да води и до преразглеждане и подобряване на профилактиката и лечението на болните с малария и намаляване на вредите и рецидивите на болестта в дългосрочен план на тяхно здраве.

В допълнение на изброените в рамките на проучването недостатъци, пропуски и очаквания на експертите, следва да се отбележи, че за България основен проблем е липсата на солидни и систематично изградени и поддържани клинични, епидемиологични и икономически данни и доказателства, които сами по себе си да са предпоставка за вземането на обосновани и адекватни решения за достъп до иновативни здравни технологии заимствани от Световната здравна организация. Запълването на тази празнота е важен и основополагащ момент за подпомагането на рационалните изводи в оценката на здравните технологии, валидността им за медицинската практика. Очаквано

силен тласък в тази посока ще има въвеждането на електронното здравеопазване и системата от регистри.

Също такава важна част представлява постоянното развитие и усъвършенстване на законодателството и неговото имплементиране. За да бъде ефективен процесът, следва основният градивен елемент – хората, да бъдат правилно подбрани, обучени и управлявани.

Ефективните лидери на новото време трябва да уважават мнението и да разбират ценностите на своите "последователи", на специалистите, ангажирани с дейности в сферата на ОЗТ на всяко едно ниво в здравната система и обкръжение, както и на страните, потребяващи и обект на ОЗТ, готови да вярват и следват принципите на една нова ера в здравеопазването дори и при лечението на рядко срещани болести, като малария. Това е начинът здравната сфера и специалистите, работещи в нея, да извършват своята дейност, мотивирани и с желание да дават максимума от себе си. Това неминуемо ще се отрази позитивно на резултатите и ангажираността на екипите, занимаващи се с ОЗТ, а оттам и на резултатите на регионално ниво в сферата на ОЗТ като цяло, а успехът е визитната картичка, с която ОЗТ експертите се представят пред обществеността.

Наличието на визия, ясна цел и посока е важна част от това да се реализира успешна дейност в сферата на ОЗТ. За да се постигне ангажираност от специалистите, които работят и от които се очаква да задвижват процесите по ОЗТ, е необходимо те да се чувстват въодушевени от разбирането на лидерските виждания за мисия на здравните организации и институции.

Настоящата разработка може да бъде използвана като опорна точка при плануването на експертните дейности по време на оценката за осигуряване на наличности на нерегистрирани лекарствени продукти за профилактика, превенция и лечение на малария. Тя дава основни препоръки за вземане на здравно-политически решения, основаващи се на научни методи.

Проучването потвърждава необходимостта от ефективна система за разпределение на наличните ресурси, както и от адекватни решения, гарантиращи прозрачни, публично отговорни позиции, резултат от внимателна оценка на клиничните и икономическите доказателства, предоставени от компетентни експерти, при гарантирана липса на конфликт на интереси и в съответствие с обществените ценности и приоритети, когато това е възможно. За реализиране на тези цели е необходимо делегираните да извършват ОЗТ дейности представители на МЗ заедно с представителите от НЗОК, НЦЗПБ, НСЦРЛП и ИАЛ, съвместно с членове на подкомисиите, да въведат ОЗТ процеси, придружен от преглед и повторно стандартизиране на субсидираните индикации, особено за труднодостъпните, но в нашия случай и не скъпо струващи технологии в тази разработка.

Не на последно място, законовата рамка към момента не признава значимостта на пациента за ОЗТ. Необходимо е преразглеждането на настоящите закони и подзаконовни нормативни актове, за да се гарантира индексването на тежестта на участието на пациентите. Добрите практики взети от държави, вече извървели пътя на участието на пациентите в ОЗТ показват, че законовите промени са първата задължителна стъпка за поставянето на стабилна основа и осветяването на пътя на пациента към по-добро

лечение, по-качествен живот с дадено заболяване и по приемливо справяне с трудностите от това да съществуваш въпреки негодите на болестта.

Вземайки предвид това може да се заключи, че са необходими допълнителни изследвания по посочената тема, както и регулярно актуализиране на получените резултати, чрез анкетиране на допълнителен брой лица, разширяване на въпросниците и таргетиране на нови участници. Извършвайки тези актуализации периодично би се затвърдил представеният анализ и биха се детайлизирани всички гледни точки, свързани с ОЗТ и пациента.

ОЗТ представлява бързо развиваща се част от здравеопазването с важно значение. Тя дава отговор на множество задачи, отнасящи се до оптимизацията на наличните ресурси в системата. Този тип управление е ключов фактор в настоящата ситуация на ограничени ресурси. Ограничените ресурси са основна пречка за субсидирането на всички ефективни технологии за всички нуждаещи се пациенти, а изразено кономически, ефективните технологии е възможно да останат извън ОЗТ системата, ако мащабът на прилагането им е прекалено голям и липсва конкретизиране на приоритетите.

## Използвана литература

1. Какво представлява заболяването малария и как да се предпазим от нея [Internet]. РИОКОЗ Благоевград. 2009. Available from: <http://riokoz-blagoevgrad.my.contact.bg/ZPM/Malaria.htm>
2. WHO. Countries and territories certified malaria-free by WHO [Internet]. 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/elimination/countries-and-territories-certified-malaria-free-by-who>
3. Д. В. Проучвания върху анкилостомидозите и възможностите за местното им разпространение в България. 1984.
4. П. П. Малария. София; 1990.
5. Д. В. Наръчник по паразитни болести. 5 плюс. София; 2001.
6. Петров П., Р. Курдова, Д. Вучев, Д. Йорданова Е. Епидемиологична характеристика на внесени паразитни болести в България през 1991- 1999 г. 2001.
7. Плевен Р. Малария [Internet]. 2018. Available from: <https://rzi-pleven.com/малария-2/>
8. Боева-Бангъзова В, Вутова К. Паразитология (Местни и тропически паразитози). 2010. 420 p.
9. Poinar G. Plasmodium dominicana n. sp. (Plasmodiidae: Haemospororida) from Tertiary Dominican amber. Syst Parasitol. 2005 May;61(1):47–52.
10. Liu W, Li Y, Learn GH, Rudicell RS, Robertson JD, Keele BF, et al. Origin of the human malaria parasite Plasmodium falciparum in gorillas. Nature. 2010 Sep;467(7314):420–5.
11. Liu W, Li Y, Shaw KS, Learn GH, Plenderleith LJ, Malenke JA, et al. African origin of the malaria parasite Plasmodium vivax. Nat Commun. 2014 May;5(1):3346.
12. Harper K, Armelagos G. The Changing Disease-Scape in the Third Epidemiological Transition. Int J Environ Res Public Health. 2010 Feb;7(2):675–97.
13. Joy DA. Early Origin and Recent Expansion of Plasmodium falciparum. Science (80- ). 2003 Apr;300(5617):318–21.
14. Cox F. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. Parasit Vectors. 2010 Feb 1;3(1):5.
15. Wang Q. Series of Interpretation on Yellow Emperor's Inner Classic: Two Correspondence between Human and the Heaven: Views from Huang Di Nei Jing (12298;40644;24093;20869;32463;12299; Yellow Emperor's Inner Classic) . Chinese Med Cult [Internet]. 2018 Apr 1;1(1):1–4. Available from: <http://www.cmaconweb.org/article.asp?issn=2589-9627>
16. Hempelmann E. History of Malaria. In 2010.
17. Cox FE. History of human parasitic diseases. Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2004 Jun;18(2):171–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552004000169>
18. BRUCE-CHWATT LJ. PALEOGENESIS AND PALEO-EPIDEMIOLOGY OF PRIMATE MALARIA. Bull World Health Organ [Internet]. 1965;32:363–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14315710>
19. Gupta A, Singh A, Qayum A. Evaluating Ancient Indian History and Culture towards Malaria Control Measures Based on Traditional Knowledge System. Int J Interdiscip Multidiscip Stud. 2014 Aug 1;1:181–90.
20. Bertness M. A Brief Natural History of Civilization: Why a Balance Between Cooperation & Competition Is Vital to Humanity. Yale University Press; 2020.
21. Najafipour F, Norozi A, Darejeh M. A Review of Malaria Prevention and Control in War Areas. J Arch Mil Med. 2015 Aug;3(3).
22. Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic

- transliteration with translation and commentary in two volumes. Vol. 3. Chic. UP; 1930.
23. Macaulay GC. The History of Herodotus. 1890. 756 p.
  24. Feachem RGA, Phillips AA, Hwang J, Cotter C, Wielgosz B, Greenwood BM, et al. Shrinking the malaria map: progress and prospects. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010/10/28. 2010 Nov 6;376(9752):1566–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21035842>
  25. Nerlich AG, Schraut B, Dittrich S, Jelinek T, Zink AR. Plasmodium falciparum in Ancient Egypt. *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1317–9.
  26. Sallares R, Bouwman A, Anderung C. The spread of malaria to Southern Europe in antiquity: new approaches to old problems. *Med Hist* [Internet]. 2004 Jul;48(3):311–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16021928>
  27. Jones WHS, Ellett GG. Malaria in Ancient Greece. *Classical Rev* [Internet]. 1907 May 27;21(3):92–92. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0009840X00171203/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0009840X00171203/type/journal_article)
  28. Cunha CB, Cunha BA. Brief history of the clinical diagnosis of malaria: From hippocrates to Osler. *Journal of Vector Borne Diseases*. 2008.
  29. Rawal D. An overview of natural history of the human malaria. *Int J Mosq Res*. 2020;7(2):8–10.
  30. Stivala J. Malaria and Miscarriage in Ancient Rome. *Can Bull Med Hist*. 2015 Apr;32(1):143–61.
  31. Lev E, Amar Z. Chapter Six. *Materia Medica: Detailed Items*. In: *Practical Materia Medica of the Medieval Eastern Mediterranean According to the Cairo Genizah*. BRILL; 2008. p. 87–324.
  32. Dagen M. History of malaria and its treatment. In: *Antimalarial Agents*. Elsevier; 2020. p. 1–48.
  33. Burns P. *Butler’s Saint for the Day* [Internet]. Bloomsbury Academic; 2007. Available from: <https://books.google.bg/books?id=KGGkAwAAQBAJ>
  34. Cox FE. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasit Vectors*. 2010;3(1):8.
  35. Zelzer M. Bruni, Leonardo: *Historiarum Florentini populi libri XII*. In: *Kindlers Literatur Lexikon (KLL)* [Internet]. Stuttgart: J.B. Metzler; 2020. p. 1–2. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-476-05728-0\\_897-1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-476-05728-0_897-1)
  36. Reiter P. From Shakespeare to Defoe: Malaria in England in the Little Ice Age. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2000 Feb;6(1):1–11. Available from: [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/6/1/00-0101\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/6/1/00-0101_article.htm)
  37. Fornaciari G, Giuffra V, Ferroglio E, Gino S, Bianucci R. Plasmodium falciparum immunodetection in bone remains of members of the Renaissance Medici family (Florence, Italy, sixteenth century). *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2010 Sep;104(9):583–7. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/j.trstmh.2010.06.007>
  38. Dobson MJ. History of malaria in England. *J R Soc Med* [Internet]. 1989;82 Suppl 1(Suppl 17):3–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2693721>
  39. Manson-Bahr P. The Malaria Story. *Proc R Soc Med*. 1961 Feb;54(2):91–100.
  40. Talapko, Škrlec, Alebić, Jukić, Včev. Malaria: The Past and the Present. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Jun 21;7(6):179. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/6/179>
  41. Huldén L, Huldén L, Heliövaara K. Natural relapses in vivax malaria induced by Anopheles mosquitoes. *Malar J*. 2008 Dec;7(1):64.
  42. Boyd MF. An Historical Sketch of the Prevalence of Malaria in North America. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1941 Mar 1;1(2):223–44. Available from:

- <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.1941.s1-21.223>
43. McCandless P. Revolutionary fever: disease and war in the Lower South, 1776-1783. *Trans Am Clin Climatol Assoc* [Internet]. 2007;118:225–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18528506>
  44. Найденов Т. Кратка история на МЕДИЦИНАТА и ЛЕКАРСКА ЕТИКА. 2021. 144 p.
  45. Zulueta LJB-CJ de. *The Rise and fall of malaria in Europe : a historico-epidemiological study*. Oxford: Oxford University Press; 1980.
  46. Кирова А. Ликвидирането на маларията в нашата страна и приносът на Варненския институт за борба с маларията в този процес. *Известия на съюза на учените, Културното наследство на Варна и черноморския регион* [Internet]. 2022;56–63. Available from: <https://journals.mu-varna.bg/index.php/isuvknv/article/view/9069>
  47. Boeva - Bangyozova V. Does returned malaria in Bulgaria? *Forum Medicus*., 2012;12.
  48. Vutchev D. Tertian malaria outbreak three decades after its eradication. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2001 Apr;54(2):79–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427749>
  49. Bulgaria: 50 years malaria free [Internet]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/countries/bulgaria/news2/news/2015/05/bulgaria-50-years-malaria-free>
  50. State Archives - Stara Zagora. Stara Zagora; Report No.: F.272, opp.1, a.e. 51.
  51. State Archives - Stara Zagora. Stara Zagora; Report No.: F.272, opp.1, a.e. 51.
  52. Petrov P. *Malaria*. Sofia: Medical Faculty of Medical University, Sofia, Bulgaria; 1990. 125 p.
  53. Albu C., Brusin S., Ciancio B., Marrama-Rakotoarivony L., Sudre B., Van Bortel W., Warns-Petit E. ZH. ECDC surveillance report. Annual epidemiological report. *Emerging and vector-borne diseases*. 2014.
  54. Chakarova B, Kichukova K, Karaslavov G. A short historical overview of malaria in worldwide and in Bulgaria. The fight against malaria-- the main task of sanitary epidemiological station in Stara Zagora in the first year of its opening, 1950. *Trakia J Sci* [Internet]. 2015;13(Suppl.2):151–4. Available from: <http://www.uni-sz.bg/tsj/Vol. 13, 2015, Suppl. 2, Series Biomedical Sciences/MF/MF/Medicina/B.4akarova2.pdf>
  55. Lalchandama K. The making of modern malariology: from miasma to mosquitomalaria theory. *Sci Vis*. 2014;14(1):2–17.
  56. Kelbs E, Tommasi-Crudeli C. *Studi Sulla Natura della Malaria*, Roma 1879. (Translated by Drummond E *On the Nature of Malaria*) London: Selected Monographs of the New Sydenham Society 1888, 121:1-56. 1879.
  57. HAAS LF. Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1999 Oct 1;67(4):520–520. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.67.4.520>
  58. Bruce-Chwatt L. Alphonse Laveran's discovery 100 years ago and today's global fight against malaria. *J R Soc Med*. 1981;531–6.
  59. Laveran A. The pathology of malaria. *Lancet*. 1881;(2):840–1.
  60. Laveran A. Un nouveau parasite trouvé dans le sang de malades atteints de fièvre palustre. Origine parasitaire des accidents de l'impaludisme. *Bull Mém Soc Méd Hôpitaux Paris* 1881, 17:158-164.
  61. Sequeira JH. ALPHONSE LAVERAN AND HIS WORK. *BMJ*. 1930 Jun;1(3624):1145–7.
  62. Newton R. Some Observations which Appear to Establish the Aërial Transportation of Malarial Germs. *Trans Am Climatol Assoc*. 1895;11:91–111.
  63. Sergent E, Sergent E. *La découverte de Laveran*. Paris: Mansson; 1929.
  64. Danilewsky B. *La Parasitologie Comparée du Sang. Nouvelles Recherches sur les Parasites du Sang des Oiseaux*: Kharkoff; 1889.

65. Garnham P. Malaria parasites and other haemosporidia. 1966.
66. Horobin R. How Romanowsky stains work and why they remain valuable — including a proposed universal Romanowsky staining mechanism and a rational troubleshooting scheme. *Biotech Histochem.* 2011 Feb;86(1):36–51.
67. Marchiafava E, Bignami A. On summer-autumn malarial fevers. In: Two monographs on malaria and the parasites of malarial fevers. 1894.
68. Golgi C. Sul' infezione malarica. *Arch Sci Med Torino.* 1886;
69. Golgi C. Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana: diagnosi differenziale tra i parassiti endoglobulari malarici della terzana e quelli della quartana. *Arch Sci Med Torino.* 1889;
70. Laveran A. *Paludism London: New Sydenham Society* 1893.
71. Grassi B. Studi di uno zoologo sulla malaria. *Atti dei Lincei Mem.* 1901;
72. Stephens J. A New Malaria Parasite of Man. *Ann Trop Med Parasitol.* 1922 Dec 30;16(4):383–8.
73. Maccallum W. ON THE FLAGELLATED FORM OF THE MALARIAL PARASITE. *Lancet.* 1897 Nov;150(3872):1240–1.
74. Wenyon C. *Protozoology, a Manual for Medical Men, Veterinarians and Zoologists.* J Parasitol. 1926;
75. de zoologie T. Publié sous la direction de Pierre-P. Grassé. Masson et Cie. Paris. Tome I, fas. 1: Phylogénie, Protozoaires: Généralités. Flagellés, 1952. 1 071 s. 830 fig. 1 färgpl. Pris inb. 9 600 fr. Tome I, fase. 2: Protozoaires: Rhizopodes, Actinopodes, Sporozoaire. *Geol Föreningen i Stock Förhandlingar.* 1953;
76. Maccallum W. ON THE HAEMATOZOAN INFECTIONS OF BIRDS. *J Exp Med.* 1898 Jan 1;3(1):117–36.
77. Ross. R. *Memoirs: With a Full Account of the Great Malaria Problem and its Solution.* Nature. 1923;
78. Bynum W, O'vay C. The beast in the mosquito: the correspondence of Ronald Ross and Patrick Manson. *Clio Med.* 1998;
79. King A. Insects and Disease - Mosquitoes and Malaria. *Pop Sci Mon.* 1883;23(643–658).
80. Manson P. On the Development of *Filaria sanguinis hominis*, and on the Mosquito considered as a Nurse. *J Linn Soc London, Zool.* 1878;14:304–11.
81. Dutta A. Where Ronald Ross (1857-1932) worked: the discovery of malarial transmission and the Plasmodium life cycle. *J Med Biogr.* 2009 May;17(2):120–2.
82. Ross R. The role of the mosquito in the evolution of the malaria parasite. *Lancet.* 1898;489.
83. Manson P. Surgeon-major Ronald Ross's recent investigations on the mosquito-malaria theory. *Br Med J.* 1898;1575–7.
84. Low G. A recent observation on *filaria nocturna* in *Culex*: Probable mode of infection of man. *Br Med J.* 1900;456–7.
85. Grassi B, Bignami A, Bastianelli G. Ulteriore ricerche sul ciclo dei parassiti malarici umani sul corpo del zanzarone. *Atti R Accad Lincei.* 1899;
86. Ascenzi A. Malaria diseases and parasites. *Parassitologia.* 1999;41:33–8.
87. Dobson MJ. The malariology centenary. *Parassitologia.* 1999;41:33–8.
88. Fantini B. The concept of specificity and the Italian contribution to the discovery of the malaria transmission cycle. *Parassitologia.* 1999;41:21–32.
89. Bruce-Chwatt L, McGregor I. History of malaria from prehistory to eradication. *Malaria: Principles and Practice of Malariology.* Edinburgh: Churchill Livingstone/Wernsdorfer WH; 1988. 1–59 p.
90. Smith T. KF. Investigations into the nature, causation and prevention of Texas or southern cattle fever. *United States Dep Agric Bull Bur Anim Indust [Internet].* 1893;1:1–301. Available from: [https://books.google.bg/books/about/Investigations\\_Into\\_the\\_Nature\\_Causation.html?id=](https://books.google.bg/books/about/Investigations_Into_the_Nature_Causation.html?id=)

- Wemv8teRzJkC&printsec=frontcover&source=kp\_read\_button&redir\_esc=y#v=onepage&q&f=false
91. F. S. : Studien über krankheitserregende Protozoen II. Plasmodium vivax (Grassi et Feletti) der Erreger des Tertianfiebers beim Menschen. 1903. 169–250 p.
  92. Bray R. Memoir No. 12. Studies on the Exo-Erythrocytic Cycle in the Genus Plasmodium. (LONDON SCHOOL OF HYGIENE AND TROPICAL MEDICINE, Memoir No. 12). Mem No. 1957;
  93. James SP, Tate P. Exo-erythrocytic schizogony in Plasmodium gallinaceum Brumpt, 1935. Parasitology. 1938;30:128–39.
  94. SHORTT H, GARNHAM P. Pre-erythrocytic Stage in Mammalian Malaria Parasites. Nature. 1948 Jan;161(4082):126–126.
  95. Garnham PCC. The developmental cycle of Hepatocystes (plasmodium) kochi in the monkey host. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1948 Mar;41(5):601–16.
  96. Shortt HE, Garnham PCC. The pre-erythrocytic development of Plasmodium cynomolgi and Plasmodium viv ax. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1948 May;41(6):785–95.
  97. Shortt HE, Garnham PCC, Covell G, Shute PG. Pre-Erythrocytic Stage of Human Malaria, Plasmodium Vivax. BMJ. 1948 Mar 20;1(4550):547–547.
  98. Shortt H, Fairley N, Covell G, Shute P, Garnham P. Pre-erythrocytic Stage of Plasmodium Falciparum. BMJ. 1949 Nov 5;2(4635):1006–8.
  99. Garnham P, Bray R, Cooper W, Lainson R, Awad F, Williamson J. Pre-erythrocytic Stages of Human Malaria: Plasmodium Ovale. BMJ. 1954 Jan 30;1(4856):257–257.
  100. Bray R. Studies on Malaria in Chimpanzees. Am J Trop Med Hyg. 1960 Jul 1;9(4):455–65.
  101. Killick-Kendrick R, Koontz L, Krotoski W, Garnham P, Bray R, Gwadz R, et al. Demonstration of Hypnozoites in Sporozoite-Transmitted Plasmodium vivax Infection \*. Am J Trop Med Hyg. 1982 Nov 1;31(6):1291–3.
  102. Cox FEG. Major animal models in malaria research: rodent. Malaria: Principles and Practice of Malariology. Edinburgh: Churchill LivingstoneWernsdorfer WH, McGregor, Volumae 2. Malaria: principles and practice of malariology. Volume 2. 1988. p. 1073–501.
  103. Singh B, Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul S, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings. Lancet. 2004 Mar;363(9414):1017–24.
  104. Galinski M, Barnwell J. Monkey malaria kills four humans. Trends Parasitol. 2009 May;25(5):200–4.
  105. Cox-Singh J, Davis T, Lee K, Shamsul S, Matusop A, Ratnam S, et al. Plasmodium knowlesi Malaria in Humans Is Widely Distributed and Potentially Life Threatening. Clin Infect Dis. 2008 Jan 15;46(2):165–71.
  106. I V, M. L. Un nouveau Plasmodium d'un rongeur sauvage du Congo, Plasmodium berghei n.sp. Ann Soc Belg Med Trop (1920). 1948;28:98–104.
  107. F. C. Major animal models in malaria research: rodent. Principles and Practice of Malariology. Edinburgh: Churchill LivingstoneWernsdorfer WH, McGregor, Volumae 2. 1988. p. 1503-1543.
  108. Trager W, Jensen J. Human malaria parasites in continuous culture. Science (80- ). 1976 Aug 20;193(4254):673–5.
  109. M. G, N. H, E. F, O. W, M. B, R. H, et al. Genome sequence of the human malaria parasite Plasmodium falciparum. Nature. 2002;419:498–511.
  110. J. C, A. E, D. N, Volkman S. Comparative evolutionary genomics of human malaria parasites. Trends Parasitol. 2008 Dec;24(12):545–50.
  111. Lifecycle - Malaria [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>
  112. Боева – БАНГЪОЗОВА В. Завръща ли се маларията в България? Форум Медикус

- [Internet]. 2012; Available from: <http://forummedicus.com/archives/all-publications/2676>
113. Panteleeva M. , Romanova H, Valkanova N. Study of measures to prevent the import of malaria (organization of mosquito control) in the varna region. *Black Sea J Med Public Heal* [Internet]. 2022;2:55–62. Available from: [www.btu.bg/pdf/BSMJ-22-2-8.pdf](http://www.btu.bg/pdf/BSMJ-22-2-8.pdf)
  114. Здравеопазването М на. Наредба № 17 от 30 юли 2008 г. за условията и реда за провеждане на диагностика, профилактика и контрол на внасяните паразитни болести. 2008.
  115. Steketee RW, Campbell CC. Impact of national malaria control scale-up programmes in Africa: Magnitude and attribution of effects. *Malar J*. 2010;
  116. Pryce J, Richardson M, Lengeler C. Insecticide-treated nets for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Nov 6; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000363.pub3>
  117. Barry N, Toé P, Pare Toe L, Lezaun J, Drabo M, Dabiré RK, et al. Motivations and expectations driving community participation in entomological research projects: Target Malaria as a case study in Bana, Western Burkina Faso. *Malar J* [Internet]. 2020 Dec 5;19(1):199. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-020-03277-7>
  118. Barry N, Toé P PPTL. Les perceptions des acteurs locaux sur la recherche en santé : Cas des recherches entomologiques à Bana, Burkina Faso. *Sci Nat Appliquées*. 2019;38(2):217–28.
  119. Mouatcho JC, Goldring JPD. Malaria rapid diagnostic tests: challenges and prospects. *J Med Microbiol* [Internet]. 2013 Oct 1;62(10):1491–505. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.052506-0>
  120. Moody A. Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2002 Jan;15(1):66–78. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.15.1.66-78.2002>
  121. Gilles, H; Warrell D. *Diagnostic methods in malaria*. 3rd ed. London: P Edward Arnold; 1993. 78 p.
  122. НСЦРЛП. Фармакотерапевтични ръководства. 2019.
  123. МЗ. НАРЕДБА № 10 от 17.11.2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2013.
  124. WHO. Who preferred Product Characteristics (PPC) for Malaria Vaccines [Internet]. 2009. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149822/WHO\\_IVB\\_14.09\\_eng.pdf;jsessionid=9AFCA51851C338D6AA9A6BF683F02CE4?sequence=](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149822/WHO_IVB_14.09_eng.pdf;jsessionid=9AFCA51851C338D6AA9A6BF683F02CE4?sequence=)
  125. Chan M, Elias C, Fauci A, Lake A, Berkley S. Reaching everyone, everywhere with life-saving vaccines. *Lancet*. 2017 Feb;389(10071):777–9.
  126. Andre F, Booy R, Bock H, Clemens J, Datta S, John T, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ*. 2008 Feb 1;86(2):140–6.
  127. Organization WH. Malaria Vaccine Funders Group. Malaria vaccine technology roadmap [Internet]. 2013. Available from: [http://www.who.int/immunization/topics/malaria/vaccine\\_roadmap/en/](http://www.who.int/immunization/topics/malaria/vaccine_roadmap/en/)
  128. Wagnew Y, Hagos T, Weldegerima B, Debie A. Willingness to Pay for Childhood Malaria Vaccine Among Caregivers of Under-Five Children in Northwest Ethiopia. *Clin Outcomes Res* [Internet]. 2021 Mar;Volume 13:165–74. Available from: <https://www.dovepress.com/willingness-to-pay-for-childhood-malaria-vaccine-among-caregivers-of-u-peer-reviewed-article-CEOR>
  129. McCoy KD, Weldon CT, Ansumana R, Lamin JM, Stenger DA, Ryan SJ, et al. Are malaria

- transmission-blocking vaccines acceptable to high burden communities? Results from a mixed methods study in Bo, Sierra Leone. *Malar J* [Internet]. 2021 Apr 13;20(1):183. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-021-03723-0>
130. Dickert N, Sugarman J. Ethical Goals of Community Consultation in Research. *Am J Public Health* [Internet]. 2005 Jul;95(7):1123–7. Available from: <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2004.058933>
  131. Angwenyi V, Kamuya D, Mwachiro D, Kalama B, Marsh V, Njuguna P, et al. Complex realities: community engagement for a paediatric randomized controlled malaria vaccine trial in Kilifi, Kenya. *Trials* [Internet]. 2014 Dec 25;15(1):65. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-15-65>
  132. Ojaka DI, Jarvis JD, Matilu MI, Thiam S. Acceptance of a malaria vaccine by caregivers of sick children in Kenya. *Malar J* [Internet]. 2014 Dec 5;13(1):172. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-172>
  133. Organization WH. Q&A on the malaria vaccine implementation programme (MVIP) [Internet]. 2018. Available from: <http://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementationqa/en/>
  134. Regules JA, Cicatelli SB, Bennett JW, Paolino KM, Twomey PS, Moon JE, et al. Fractional Third and Fourth Dose of RTS,S/AS01 Malaria Candidate Vaccine: A Phase 2a Controlled Human Malaria Parasite Infection and Immunogenicity Study. *J Infect Dis*. 2016 Sep 1;214(5):762–71.
  135. Chaudhury S, Regules JA, Darko CA, Dutta S, Wallqvist A, Waters NC, et al. Delayed fractional dose regimen of the RTS,S/AS01 malaria vaccine candidate enhances an IgG4 response that inhibits serum opsonophagocytosis. *Sci Rep*. 2017 Dec 11;7(1):7998.
  136. Закон за лечебните заведения. Държавен вестник № 62, 9 юли 1999; последно изменен от 28 декември 2017 г.
  137. Приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г., обн., ДВ, бр. 40 от 30.04.2013 г. в сила от, Г. 30.04.2013. Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените Продукти;
  138. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, В сила от 13.04.2007г. обновен последно ДВ бр.18 от 4 март 2014 г.
  139. Наредба № 10 от 24 март 2009 г. За условията и реда за заплащане на лекарствени продукти по чл. 262, ал. 6, т. 1 и т. 2 от закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, на медицинските изделия и на диетичните храни за специални медицински цели, .
  140. Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти. Издадена от Министерството на здравеопазването. Обн. ДВ. бр.109 от 23 декември 2008 г. Раздел I.
  141. Наредба № 34 от 25 ноември 2005 г. за реда на заплащане от републиканския бюджет на лечението на българските граждани за заболявания извън обхвата на задължителното здравно осигуряване. В сила от 29.11.2005. Издадена от Министерството на здравеопазването.
  142. Наредба № 38 от 16 ноември 2004 г. за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение НЗОК заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично. В сила от 01.01.2005 г. Издадена от Мини.
  143. Наредба № 39 от 13 септември 2007 г. за принципите и изискванията на Добрата дистрибуторска практика. Издадена от Министерството на здравеопазването. Обн. ДВ. бр.77 от 25 септември 2007 г.
  144. Наредба № 40 от 24 ноември 2004 г. за определяне на основния пакет от здравни

- дейности, гарантирани от бюджета на НЗОК. В сила от 01.01.2005 г. Издадена от Министерството на здравеопазването. Последни изм. ДВ. бр.97 от 9 декември 2011 г.
145. Димова, А Рохова, М Коева, С Атанасова, Е Коева-Димитрова, Л Костадинова, Т Шпрангер А. Анализ на здравната система 2018 [Internet]. Варна: Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, 2019; 2019. 252 p. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/334203713>
  146. Адвокатско дружество „Цветкова Б и съдружници“. Новата правна уредба на оценката на здравните технологии в Европейския съюз [Internet]. 2022. Available from: <https://tbp.bg/новата-правна-уредба-на-оценката-на-зд/>
  147. [Accessed July 27 2014]. EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment) <http://www.eunethta.eu/about-us/faq>.
  148. S 3408, 110th Cong 2nd Session 2008. Comparative Effectiveness Research Act of 2008,.
  149. Salci MA, Maceno P, Rozza SG, Silva DMGV da, Boehs AE, Heidemann ITSB. Health education and its theoretical perspectives: a few reflections. *Texto Context - Enferm* [Internet]. 2013 Mar;22(1):224–30. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072013000100027&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072013000100027&lng=en&tlng=en)
  150. Iskrov GG, Raycheva RD, Stefanov RS. Insight into reimbursement decision-making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. *Folia Med (Plovdiv)* [Internet]. 2013 Sep 1;55(3–4):80–6. Available from: <http://content.sciendo.com/view/journals/folmed/55/3-4/article-p80.xml>
  151. Iskrov G, Stefanov R. Post-marketing access to orphan drugs: a critical analysis of health technology assessment and reimbursement decision-making considerations. *Orphan Drugs Res Rev* [Internet]. 2014 Jan;1. Available from: <http://www.dovepress.com/post-marketing-access-to-orphan-drugs-a-critical-analysis-of-health-te-peer-reviewed-article-ODRR>
  152. Iskrov, G. RS. Assessment and Appraisal of Innovative Health Technologies for Cancer and Rare Diseases. 2014.
  153. Петрова, Г. et al. Формиране на позитивно отношение към здравето като ценност чрез взаимодействието пациент–медицински специалист. *Medicine (Baltimore)*. 2014;4.1.
  154. Николова А, Григоров Е, Димова А, Колев Ж, Салчев П. Анализ на процеса и осигуреността с експерти за работните комисии по оценка на здравните технологии в България. *Социална медицина*. 2017;27(4):30–3.
  155. State of Health in the EU · България · Здравен профил на страната 2021 [Internet]. 2022. Available from: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/2021\\_chp\\_bulgaria\\_bulgarian.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/2021_chp_bulgaria_bulgarian.pdf)
  156. Информация на пътуващите в страни с разпространена малария! [Internet]. Available from: [https://www.ncipd.org/images/UserFiles/File/Parazitologia/Malaria\\_countrylist.pdf](https://www.ncipd.org/images/UserFiles/File/Parazitologia/Malaria_countrylist.pdf)
  157. СХЕМА ЗА ХИМИОПРОФИЛАКТИКА В РАЙОНИ С РАЗПРОСТРАНЕНА МАЛАРИЯ [Internet]. Available from: [https://www.rzi-varna.com/docs/himioprofilaktika\\_tabl\\_gr.pdf](https://www.rzi-varna.com/docs/himioprofilaktika_tabl_gr.pdf)
  158. Хинков Х. Регистрирани заболявания от малария през 2011-2020 г. по пол възрастови групи, хоспитализирани случаи, изход от заболяването място на откриването и вид на причинителя по области. 2021.
  159. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). *Climate Change 2022 – Impacts, Adaptation and Vulnerability* [Internet]. Cambridge University Press; 2023. 3068 p. Available from: [https://report.ipcc.ch/ar6/wg2/IPCC\\_AR6\\_WGII\\_FullReport.pdf](https://report.ipcc.ch/ar6/wg2/IPCC_AR6_WGII_FullReport.pdf)
  160. Mikov O. Determination of the season of possible malaria transmission by Anopheline mosquitoes in South-Western Bulgaria. *Med Parazitol (Mosk)*. 2008 Mar 1;31–3.

161. Feleke SM, Reichert EN, Mohammed H, Brhane BG, Mekete K, Mamo H, et al. *Plasmodium falciparum* is evolving to escape malaria rapid diagnostic tests in Ethiopia. *Nat Microbiol* [Internet]. 2021 Sep 27;6(10):1289–99. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41564-021-00962-4>
162. Weiss DJ, Lucas TCD, Nguyen M, Nandi AK, Bisanzio D, Battle KE, et al. Mapping the global prevalence, incidence, and mortality of *Plasmodium falciparum*, 2000–17: a spatial and temporal modelling study. *Lancet* [Internet]. 2019 Jul;394(10195):322–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619310979>
163. Meulenaere K De, Cuypers B, Gamboa D, Laukens K, Rosanas-Urgell A. A new &lt;em&gt;*Plasmodium vivax*&lt;/em&gt; reference genome for South American isolates. *bioRxiv* [Internet]. 2023 Jan 1;2023.03.14.532329. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2023/03/23/2023.03.14.532329.abstract>
164. Guimarães LO, Bajay MM, Wunderlich G, Bueno MG, Röhe F, Catão-Dias JL, et al. The genetic diversity of *Plasmodium malariae* and *Plasmodium brasilianum* from human, simian and mosquito hosts in Brazil. *Acta Trop* [Internet]. 2012 Oct;124(1):27–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X12002264>
165. Rainova I, Harizanov R, Kaftandjiev I, Mikov O, Tsvetkova N. Imported malaria in Bulgaria, status and prognosis after eradication in 1965. *J Infect Public Health*. 11(4):534–9.
166. Tarimo BB, Nyasembe VO, Ngasala B, Basham C, Rutagi IJ, Muller M, et al. Seasonality and transmissibility of *Plasmodium ovale* in Bagamoyo District, Tanzania. *Parasit Vectors* [Internet]. 2022 Dec 14;15(1):56. Available from: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-022-05181-2>
167. Duval L, Nerrienet E, Rousset D, Sadeuh Mba SA, Houze S, Fourment M, et al. Chimpanzee Malaria Parasites Related to *Plasmodium ovale* in Africa. Snounou G, editor. *PLoS One* [Internet]. 2009 May 13;4(5):e5520. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0005520>
168. Miezán AJS, Gnagne AP, Bedia-Tanoh A V., Kone EGM, Konate-Toure AA, Angora KE, et al. Molecular epidemiology of non-falciparum *Plasmodium* infections in three different areas of the Ivory Coast. *Malar J* [Internet]. 2023 Jul 19;22(1):211. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-023-04639-7>
169. WHO. World malaria report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240064898>
170. Mahittikorn A, Mala W, Wilairatana P, Siri S, Masangkay FR, Kotepui KU, et al. Prevalence, anti-malarial chemoprophylaxis and causes of deaths for severe imported malaria: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2022 Sep;49:102408. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477893922001545>
171. GENDER AND MALARIA EVIDENCE REVIEW [Internet]. 2020. Available from: [https://www.gatesgenderequalitytoolbox.org/wp-content/uploads/BMGF\\_Malaria-Review\\_FC.pdf](https://www.gatesgenderequalitytoolbox.org/wp-content/uploads/BMGF_Malaria-Review_FC.pdf)
172. Quaresima V, Agbenyega T, Oppong B, Awunyo JADA, Adu Adomah P, Enty E, et al. Are Malaria Risk Factors Based on Gender? A Mixed-Methods Survey in an Urban Setting in Ghana. *Trop Med Infect Dis* [Internet]. 2021 Sep 2;6(3):161. Available from: <https://www.mdpi.com/2414-6366/6/3/161>
173. Gender and Malaria [Internet]. 2015. Available from: [https://www.undp.org/sites/g/files/zskgke326/files/publications/Discussion\\_Paper\\_Gender\\_Malaria.pdf](https://www.undp.org/sites/g/files/zskgke326/files/publications/Discussion_Paper_Gender_Malaria.pdf)
174. TO GENDER AND MALARIA RESOURCES [Internet]. 2006. Available from: [https://www.igwg.org/wp-content/uploads/igwg/files/gm\\_guide-en%5B1%5D.pdf](https://www.igwg.org/wp-content/uploads/igwg/files/gm_guide-en%5B1%5D.pdf)
175. Shah RC. IAP Textbook of Tropical Diseases. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt.

- Limited; 2020.
176. НС. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина. 2007.
  177. МЗ. НАРЕДБА № 21 ОТ 18 ЮЛИ 2005 Г. ЗА РЕДА ЗА РЕГИСТРАЦИЯ, СЪОБЩАВАНЕ И ОТЧЕТ НА ЗАРАЗНИТЕ БОЛЕСТИ [Internet]. 2005. Available from: [https://www.mh.government.bg/media/filer\\_public/2015/04/17/naredba-21-ot-2005g-spisak-zarazni-bolesti-red-registratsia.pdf](https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/04/17/naredba-21-ot-2005g-spisak-zarazni-bolesti-red-registratsia.pdf)
  178. НА ВНИМАНИЕТО НА ПЪТУВАЩИ В СТРАНИ С РАЗПРОСТРАНЕНА МАЛАРИЯ - 2022г. [Internet]. Available from: <https://www.rzi-varna.com/health.php?0058>
  179. МЗ. Фармако-терапевтично ръководство по медицинска паразитология (патологията в областта на специалността е включена в КП № 99 (А и Б), № 102). София; 2019.
  180. Cook G., Zumla A. *MP. Manson's Tropical Infectious Diseases* [Internet]. 22nd ed. Elsevier; 2014. 1830 p. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20100662237>
  181. WHO. Global technical strategy for malaria 2016-2030. [Internet]. 2015. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/global-technical-strategy-for-malaria-2016-2030.pdf>
  182. Дикова, К; Янева Р. Здравеопазване 2022 [Internet]. София; 2022. Available from: [https://www.nsi.bg/sites/default/files/files/publications/Zdraveopazvane\\_2022.pdf](https://www.nsi.bg/sites/default/files/files/publications/Zdraveopazvane_2022.pdf)
  183. МЗ. Наредба № 17 от 30 юли 2008 г. за условията и реда за провеждане на диагностика, профилактика и контрол на внасяните паразитни болести. МЗ, ДВ; 2008.
  184. Бърз тест за малария Pf/Pv (пълна кръв) е бърз хроматографски имуноанализ за качествено откриване на циркулиращи антигени на Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax малария в цяла кръв [Internet]. Available from: <https://bg.assuretech-product.com/infectious-disease-tests/tropical-disease/malaria-pf-and-pv-rapid-test.html>
  185. Solimam RH, Martin-Ramirez A, Rubio JM, Khalifa EA, Hussein BE, Wahab MM, et al. Diagnostic performance of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and Ultra-sensitive PCR in diagnosis of malaria in western Saudi Arabia. *Acta Protozool* [Internet]. 2023 Jun 23;62:15–23. Available from: <https://www.ejournals.eu/Acta-Protozoologica/2023/volume-62/art/23652/>
  186. Jarcho S, Torti F. Quinine's predecessor : Francesco Torti and the early history of cinchona [Internet]. Johns Hopkins University Press; 1993 [cited 2023 Jul 22]. (Henry E. Sigerist series in the history of medicine). Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130282271573311488.bib?lang=en>
  187. Boumediene S. Avoir et savoir. L'appropriation des plantes médicinales de l'Amérique espagnole par les Européens (1570-1750) [Internet]. 2013. Available from: <http://www.theses.fr/2013LORR0345/document>
  188. Gachelin G, Garner P, Ferroni E, Tröhler U, Chalmers I. Evaluating Cinchona bark and quinine for treating and preventing malaria. *J R Soc Med*. 2017 Jan;110(1):31–40.
  189. Delondre A, Bouchardat A. Quinologie: Des Quinquinas et des questions qui, dans l'état présent de la science et du commerce, s'y rattachent avec le plus d'actualité [Internet]. Germer Baillière; 1854. Available from: <https://books.google.bg/books?id=5XZezQEACAAJ>
  190. Magendie F. Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs médicaments [Internet]. Paris: Imprimerie de Plassan; Available from: [https://books.google.bg/books?id=vglAAAAAQAAJ&printsec=frontcover&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.bg/books?id=vglAAAAAQAAJ&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
  191. Dorvault. L'officine ou répertoire général de pharmacie pratique. (Pharmacy, or general formulary for practical pharmacy), [Internet]. 5th ed. Paris: Labé, libraire de la faculté de médecine; 1858. Available from:

- [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=L'officine+ou+r%C3%A9pertoire+g%C3%A9n%C3%A9ral+de+p+harmacie+pratique.+&author=Dorvault&publication\\_year=1858&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=L%27officine+ou+r%C3%A9pertoire+g%C3%A9n%C3%A9ral+de+p+harmacie+pratique.+&author=Dorvault&publication_year=1858&)
192. Vallot A, D'Aquin A FG. Auguste Durand (manuscript completed by Fagon dated 1711. *J la santé du roi Louis XIV 1647   1711* [Internet]. 1862; Available from: <https://www.digitale-sammlungen.de/de/view/bsb10418144?page=5>
  193. Ferez S. *Louis XIV et le quinquina*. 2nd ed. Vesalius. Vesalius,; 2003. 25–30 p.
  194. de Bl gny N. *La découverte de l'admirable remède anglois pour la guérison des fièvres*. Paris: Blageart/D'Houry; 1680.
  195. Pelletier J. CJ. *Analyse Chimique des Quinquinas* [Internet]. Paris: C Colas; 1821. Available from: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Analyse+Chimique+des+Quinquinas+\[Chemical+analysis+of+cinchonas\]&author=J+Pelletier&author=JB+Caventou&publication\\_year=1821&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Analyse+Chimique+des+Quinquinas+[Chemical+analysis+of+cinchonas]&author=J+Pelletier&author=JB+Caventou&publication_year=1821&)
  196. Guttman P EP. * ber die Wirkung des Methylenblau bei Malaria* [Internet]. Berlin: Berliner Klinische Wochenschrift; 1891. 28: 953–956. Available from: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/institut/veroeffentlichungen-von-paul-ehrlich/1886-1896/1891-wirkung-methylenblau-malaria.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/institut/veroeffentlichungen-von-paul-ehrlich/1886-1896/1891-wirkung-methylenblau-malaria.pdf?__blob=publicationFile&v=2)
  197. Maitland C. Methylene blue in malarial fever. *Br Med J* [Internet]. 1900;532–3. Available from: [https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2016/01/Maitland\\_CB\\_1900\\_p532-533.pdf](https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2016/01/Maitland_CB_1900_p532-533.pdf)
  198. Meissner PE, Mandi G, Coulibaly B, Witte S, Tapsoba T, Mansmann U, et al. Methylene blue for malaria in Africa: results from a dose-finding study in combination with chloroquine. *Malar J*. 2006 Oct;5:84.
  199. Williams KJ. The introduction of “chemotherapy” using arsphenamine - the first magic bullet. *J R Soc Med*. 2009 Aug;102(8):343–8.
  200. Marchoux E. *Les traitements du paludisme*. 1933.
  201. Frischknecht F. Life Cycle of Malaria-Causing Parasites. In 2023. p. 9–18. Available from: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-658-38407-4\\_3](https://link.springer.com/10.1007/978-3-658-38407-4_3)
  202. Ламбрев, И. Крушков И. *Фармакотерапевтичен справочник*. 6th ed. София: Медицинско издателство АРСО; 2006. 570–572 p.
  203. МЗ. КП № 99 *Диагностика и лечение на инфекциозни и паразитни заболявания, предавани чрез ухапване от членестоноги*. 1. при лица над 18 години, Наредба № 9 от 2019 г. [Internet]. 2019. Available from: [https://www.mh.government.bg/media/filer\\_public/2022/02/03/naredba-izmdop-naredba9-2019-paket-zdravni-dejnosti-garantirani-nzok.pdf](https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2022/02/03/naredba-izmdop-naredba9-2019-paket-zdravni-dejnosti-garantirani-nzok.pdf)
  204. Chloroquine phosphate 250 mg tabl. ATC: P01BA01 - SmPC [Internet]. 2022. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5490/smpc#gref>
  205. Artesunate 25mg+Mefloquine (as hydrochloride) 50 mg Tablets, ATC: P01BC02 - SmPC [Internet]. 2018. Available from: <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/MA078part4v2.pdf>
  206. Atovaquone/Proguanil Hydrochloride 250 mg/100 mg film-coated tablets, ATC: P01BB51 - SmPC [Internet]. 2019. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9902/smpc#gref>
  207. Quinine Sulfate 200mg Tablets, ATC: P01BC01 - SmPC [Internet]. 2022. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/14319/smpc#gref>
  208. Artesunate for Injection (60 mg/ powder + 1 ml of 5% sodium bicarbonate), ATC: P01BE03 -SmPC [Internet]. 2011. Available from: [https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-01-24/SmPC\\_Artesun.pdf](https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-01-24/SmPC_Artesun.pdf)

209. Artesiane (Artemether Injection 80mg/ml), ATC: P01BE02 - SmPC [Internet]. 2020. Available from: <https://www.dafrapharma.com/wp-content/uploads/2021/06/smpc-artesiane-inject.pdf>
210. S-QUIN (Quinine Dihydrochloride Intravenous Infusion BP 600 mg/2 ml), ATC: P01BC01 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.tmda.go.tz/uploads/1678369198-T20H0288SmPCv1.pdf>
211. Casals-Pascual C, Idro R, Picot S, Roberts DJ, Newton CRJC. Can erythropoietin be used to prevent brain damage in cerebral malaria? Trends Parasitol [Internet]. 2009 Jan;25(1):30–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471492208002651>
212. TEAM W. World Health Organization Model List of Essential Medicines [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
213. Ενημέρωση επαγγελματιών υγείας για την ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας κρουσμάτων ελονοσίας, Μάιος 2023 [Internet]. Athens; 2023. Available from: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/enimerosi-iatron-elonosia-2023.pdf>
214. Ν. 4512/2018 (ΦΕΚ 5/Α` 17.1.2018) - ΕΛΙΝΥΑΕ. ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ Τεύχος Α` 5/17012018 [Internet]. 2018;258. Available from: [https://www.elinyae.gr/sites/default/files/2019-07/5a\\_2018.1516275502337.pdf](https://www.elinyae.gr/sites/default/files/2019-07/5a_2018.1516275502337.pdf)
215. ΑΤΟΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ [Internet]. 2018. Available from: [https://www.eof.gr/c/document\\_library/get\\_file?p\\_1\\_id=14016&folderId=1568707&name=DLFE-62402.pdf](https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_1_id=14016&folderId=1568707&name=DLFE-62402.pdf)
216. Τμήμα Παρεμβάσεων σε Χώρους Παροχής Υγείας Γραφείο Ταξιδιωτικής Ιατρικής [Internet]. Athens; 2018. Available from: [https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/elonosia\\_taksidi.pdf](https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2018/12/elonosia_taksidi.pdf)
217. Ελονοσία – Αλγόριθμος για αρχική αξιολόγηση και αντιμετώπιση ενηλίκων στην Ελλάδα. 2014;1. Available from: [https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/elonosia\\_algorithmos\\_GR\\_2014.pdf](https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/elonosia_algorithmos_GR_2014.pdf)
218. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΛΟΝΟΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ – Επικαιροποίηση: Ιανουάριος 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/odigies-elonosia-012020.pdf>
219. Αζηθεπαπεία ηηρ ελονοζίαρ (“Stand by” emergency treatment: SBET) ζε ηαζιδιώηερ [Internet]. 2020. Available from: [https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/autotherapia\\_elonosias.pdf](https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/autotherapia_elonosias.pdf)
220. ΔΕΛΤΙΟ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗΣ ΔΗΛΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ [Internet]. Available from: <https://eody.gov.gr/disease/elonosia/>
221. Mulenga M, Scott TR, Chisdaka N, Sukwa TY, Roskell NS. A randomized, double-blind, placebo-controlled field trial to determine the efficacy and safety of Malarone (atovaquone/proguanil) for the prophylaxis of malaria in Zambia. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 1999 Apr 1;60(4):521–5. Available from: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.1999.60.521>
222. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. Med Decis Making. 2012 Sep;32(5):722–32.
223. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA r. 2004).
224. EMA\_Compassionate use [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>

225. ЗАКОН ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В ХУМАННАТА МЕДИЦИНА. ДВ бр62 от 5 Август 2022г. 2022;
226. НАРЕДБА № 10 ОТ 17 НОЕМВРИ 2011 Г. ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ЛЕЧЕНИЕ С НЕРАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПРИЛАГАНИ ИЗВЪН УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА, И ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА СЪСТРАДАТЕЛНА УПО. 2022.
227. ИАЛ Програми за състрадателна употреба [Internet]. Available from: <https://www.bda.bg/bg/програми-за-състрадателна-употреба-1/195-информация-за-медицинските-специалисти/програми-за-състрадателна-употреба-1>
228. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res.* 2016;5(4):244–54.
229. Нуру НІ, Manuel J, Cox ТМ, Roos JCP. Compassionate use of orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 Dec 21;10(1):100. Available from: <http://www.ojrd.com/content/10/1/100>
230. Монова-Асенова L. 217. Законодателна уредба на програми за състрадателна употреба на лекарства във Франция, Германия, Испания, Италия, Холандия, Дания (януари, 2020; 54 стр.) 31/01/2020. 2020.
231. Patil S. Early access programs: Benefits, challenges, and key considerations for successful implementation. *Perspect Clin Res* 2016;7(1):4. [Internet]. 2016. Available from: <http://www.picronline.org/text.asp?2016/7/1/4/173779>
232. Bellmunt J, Eisen T, Szczylik C, Mulders P, Porta C. A new patient-focused approach to the treatment of metastatic renal cell carcinoma: establishing customized treatment options. *BJU Int* [Internet]. 2011 Apr;107(8):1190–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2010.09829.x>
233. Wasserstrom D. SUPPLEMENTING CLINICAL DEVELOPMENT WITH A MANAGED ACCESS PROGRAM. 2017.
234. Khan S, Agnihotri J, Patil S, Khan N. Drug repurposing: A futuristic approach in drug discovery. *J Pharm Biol Sci* [Internet]. 2023 Jul 28;11(1):66–9. Available from: <https://jpbs.in/article-details/19313>
235. Roy S, Dhaneshwar S, Bhasin B. Drug Repurposing: An Emerging Tool for Drug Reuse, Recycling and Discovery. *Curr Drug Res Rev* [Internet]. 2021 Jul;13(2):101–19. Available from: <https://www.eurekaselect.com/191337/article>
236. Basheir M, Elgadir M, Mergani A, Rahoud S, Musa H, Tayrab E. The Prevalence of Multi-drug Resistance-1 gene of Plasmodium falciparum Malaria in Gezira State-Central Sudan. *Sudan J Public Heal.* 2012 Jul 1;7:109–13.
237. Prudêncio M, Rodriguez A, Mota MM. The silent path to thousands of merozoites: the Plasmodium liver stage. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2006 Nov 1;4(11):849–56. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrmicro1529>
238. Centers for Disease Control and Prevention. Choosing a Drug to Prevent Malaria. [Internet]. [cited 2023 Aug 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html>
239. Frampton JE. Tafenoquine: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 2018 Sep 18;78(14):1517–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-018-0979-2>
240. Jones FN. Space-Time Relationships in Somesthetic Localization. *Science* (80- ) [Internet]. 1956 Sep 14;124(3220):484–484. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.124.3220.484-a>
241. Fontinha D, Moules I, Prudêncio M. Repurposing Drugs to Fight Hepatic Malaria Parasites. *Molecules* [Internet]. 2020 Jul 28;25(15):3409. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/15/3409>

242. Sagara I, Oduro AR, Mulenga M, Dieng Y, Ogutu B, Tiono AB, et al. Efficacy and safety of a combination of azithromycin and chloroquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in two multi-country randomised clinical trials in African adults. *Malar J* [Internet]. 2014 Dec 25;13(1):458. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-458>
243. NCT00082576 - Azithromycin Plus Chloroquine Versus Mefloquine for the Treatment of Uncomplicated Malaria in Africa [Internet]. Pfizer; Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00082576>
244. NCT00367653 - Azithromycin Plus Chloroquine Versus Mefloquine In the Treatment of Uncomplicated P. Falciparum Malaria. [Internet]. Pfizer; Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00367653>
245. NCT01136850 - Intermittent Preventive Treatment With Azithromycin-containing Regimens in Pregnant Women in Papua New Guinea (IPTp in PNG) [Internet]. University of Melbourne; Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01136850>
246. Unger HW, Ome-Kaius M, Wangnapi RA, Umbers AJ, Hanieh S, Suen CSLW, et al. Sulphadoxine-pyrimethamine plus azithromycin for the prevention of low birthweight in Papua New Guinea: a randomised controlled trial. *BMC Med* [Internet]. 2015 Dec 16;13(1):9. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0258-3>
247. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2019 Jan 12;18(1):41–58. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd.2018.168>
248. Hernandez JJ, Prysizlak M, Smith L, Yanchus C, Kurji N, Shahani VM, et al. Giving Drugs a Second Chance: Overcoming Regulatory and Financial Hurdles in Repurposing Approved Drugs As Cancer Therapeutics. *Front Oncol* [Internet]. 2017 Nov 14;7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00273/full>
249. Drug Repurposing Service Providers Market, 2020-2030 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5141824/drug-repurposing-service-providers-market-2020>
250. Cha Y, Erez T, Reynolds IJ, Kumar D, Ross J, Koytiger G, et al. Drug repurposing from the perspective of pharmaceutical companies. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2018 Jan;175(2):168–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13798>
251. Lee HS, Bae T, Lee J-H, Kim DG, Oh YS, Jang Y, et al. Rational drug repositioning guided by an integrated pharmacological network of protein, disease and drug. *BMC Syst Biol* [Internet]. 2012 Dec 2;6(1):80. Available from: <https://bmcsystbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1752-0509-6-80>
252. Martin L, Hutchens M, Hawkins C, Radnov A. How much do clinical trials cost? *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2017 Jun 19;16(6):381–2. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.70>

## Приложение 1

Съгласно официално утвърдените ПРЕПОРЪКИ ЗА ХИМИОПРОФИЛАКТИКА на МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО и НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ЗАРАЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

Базиран на данни за разпространение на маларията и риска за заразяване, българските граждани трябва да следват посочените правила:

№	Страна	Малариен сезон /месеци/	Разпространение на маларията и риск от заразяване	Вид на причинителя	Резистентност към:	Препарат за химиопрофилактика
1	2	3	4	5	6	7
<b>АФРИКА</b>						
1.	<b>Алжир</b>		Като цяло рискът в Алжир е незначителен. Регистрират се предимно внесени случаи. От 2014 г. не са докладвани потвърдени местни случаи.	-	-	Не се налага
2.	<b>Ангола</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
3.	<b>Бенин</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
4.	<b>Ботсвана</b>	11-5/6	Риск съществува в периода ноември – май/юни в северната част на страната: районите Bobirwa, Boteti, Chobe, Ngamiland, Okavango, Tutume.	<i>P. falciparum</i>	CHL	MEF, MAL, DOX (C) в рисковите райони.
5.	<b>Буркина Фасо</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
6.	<b>Бурунди</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)

7	<b>Габон</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
8.	<b>Гамбия</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
9.	<b>Гана</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
10.	<b>Гвинея</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL	MEF, MAL, DOX (C)
11.	<b>Гвинея Бисау</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
12.	<b>Джибути</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
13.	<b>Демократична Република Конго /Заир/</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
14.	<b>Египет</b>	6-10	Много малък риск от заразяване в областта Ел Файюм. От 1998г. няма обявени местни случаи на малария.	<i>P. falciparum</i> <i>P. vivax</i>		-
15.	<b>Екваториална Гвинея</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
16.	<b>Етиопия</b>	1-12	Повсеместно под 2000 м надморска височина. Съобщена е резистентност на <i>P. vivax</i> към хлорокин. Няма риск в Адис Абеба.	<i>P. falciparum</i> 60% <i>P. vivax</i> 40%	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
17.	<b>Еритрея</b>	1-12	Повсеместно под 2200 м надморска височина. Няма риск в Асмара.	<i>P. falciparum</i> 65% <i>P. vivax</i> 35%	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
18.	<b>Замбия</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)

19.	<b>Зимбабве</b>	11-6	Повсеместно под 1200 м. надморска височина. Разпространението е целогодишно в долината Замбези. В Булауайо и Хараре рискът е минимален.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C) в рисковите райони
20.	<b>Камерун</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
21.	<b>Кабо Верде</b>	8-11	Ограничен риск на островите Сантяго и Боа Виста.	<i>P. falciparum</i>		Репеленти и предпазни мрежи срещу (A)
22.	<b>Кения</b>	1-12	Повсеместно и целогодишно разпространение, като рискът е сравнително по-малък в Найроби и в планинските области (над 2500 м.) на централните, източните и западните провинции, както и в Рифт Вали и Нианза.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
23.	<b>Конго</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MAL, MEF, DOX (C)
24.	<b>Коморски острови</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MAL, MEF, DOX (C)
25.	<b>Кот Д'Ивоар</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MAL, MEF, DOX (C)
26.	<b>Либерия</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MAL, MEF, DOX (C)
27.	<b>Мавритания</b>	1-12 7-10	Риск има в цялата страна с изключение на северните райони: Дакхлет-Ноуадхибоу и Тирис-Земоур. Риск от малария съществува през дъждовния сезон в Адрар и Инчири.	<i>P. falciparum</i>	CHL	MEF, MAL, DOX (C)
28.	<b>Остров Мадагаскар</b>	1-12	Повсеместно. С на	<i>P. falciparum</i>	CHL	MEF, MAL, DOX (C)
29.	<b>Майот</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)

30.	<b>Малави</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
31.	<b>Мали</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
32.	Мароко		Липсва местна трансмисия.	-	-	-
33.	<b>Мозамбик</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
34.	<b>Намбия</b>	11-6	Налице е риск в районите Охангвена, Омахеке, Омусати, Ошана, Ошикото и Отжозонджуа. По протежение на реките Кунене, Замбези и Окаванго разпространението е целогодишно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C) в рисковите райони
35.	<b>Нигер</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL	MEF, MAL, DOX (C)
36.	<b>Нигерия</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX
37.	<b>Руанда</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
38.	<b>Сао Томе и Принсипи</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL	MEF, MAL, DOX (C)
39.	<b>Свазиленд</b>	1-12	Във всички ниско равнинни райони (предимно Биг Бенд, Мхлуме, Симуние и Тшанени). Рискът е най- висок от ноември до май.	<i>P. falciparum</i>	CHL	MEF, MAL, DOX (C) в рисковите региони
40.	<b>Сенегал</b>	1-12	Повсеместно. По-малък риск има от януари до юни в централните западни райони.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)

41.	<b>Сомалия</b>	1-12	Повсеместно, като рискът е относително по-нисък и сезонен в северната част на страната и съответно значително по-висок в централната и южните части.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
42.	<b>Судан</b>	1-12	Повсеместно. Рискът е нисък и сезонен в северната част на страната. Висок риск има в централните и южни части на страната. Рискът от малария е много ограничен по крайбрежието на Червено море.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
43.	<b>Сиера Леоне</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
44.	<b>Танзания</b>	1-12	Повсеместно, под 1800 м.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
45.	<b>Того</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL	MEF, MAL, DOX (C)
46.	<b>Уганда</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
47.	<b>Централна Африканска Република</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
48.	<b>Чад</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)
49.	<b>ЮАР</b>	1-12	В райони с малка надморска височина на провинция Мпумаланга (вкл.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C) в рисковите райони.
50.	<b>Южен Судан</b>	1-12	Повсеместно.	<i>P. falciparum</i>	CHL, SP	MEF, MAL, DOX (C)