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

АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН “ДОКТОР”

Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“
Професионално направление: 7.4. „Обществено здраве“
Докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“

Научен ръководител:

Проф. Антония Янакиева, д.м.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Проф. Д-р Анжелика Спасова Велкова-Монова, дмн

Проф. Д-р Сашка Руменова Попова, дм

гр. София
2023 г.

Съдържание:

Използвани съкращения 4
Увод 5
Глава I: Цел, задачи и методология 7
Глава II: Анализ на резултатите от проведеното проучване 9
Изводи 51
Препоръки 54
Приноси 56
Заключение 57

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита от катедрен съвет на Катедра „Оценка на здравните технологии“ при Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Медицински университет – София.

Дисертационният труд съдържа 151 страници и е онагледен с 30 таблици и 27 фигури. Към него е представено 1 приложение. Библиографската справка съдържа 252 източника, от които 39 на кирилица, 8 на гръцки и 205 на латиница.

Научно жури:

1. Доц. Д-р Борислав Николаев Борисов, дмн - вътрешен член за МУ- София
2. Проф. Д-р Анжелика Спасова Велкова-Монова, дмн - вътрешен член за МУ-София
3. Проф. Д-р Сашка Руменова Попова, дм - външен член за МУ-София
4. Проф. Д-р Кънчо Трифонов Чамов, дм - външен член за МУ-София
5. Проф. Д-р Христо Стоянов Бозов, дф - външен член за МУ-София

Резервни членове:

1. Д-р Стефан Великов, дсии - вътрешен резервен член за МУ-София
2. Проф. Д-р Владимир Христов Гончев, дм - външен член за МУ-София

Публичната защита ще се състои на 11.03.2024 г. от 14:00 часа зала № 7 на Факултета по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ: ЕАД, ул. „Бяло Море“ № 8, гр. София.

Материалите по защитата са на разположение в секретариата на Деканата на Факултета по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ: ЕАД, ул. „Бяло Море“ № 8, гр. София. Номерацията на таблиците, фигурите и графиките не отговаря на тази в дисертационния труд.

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 Яуяу)– Нобелов лауреат за физиология и медицина през 2015 г., удостоена с наградата “за нейните открития относно нова терапия срещу малария”

Увод

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 епистоларни източници: китайски документ, датиран от 2700 г. пр. н. е., глинените плочици (клиновидното писмо) от Месопотамия от 2000 г. пр. н. е., египетски папироси 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.”

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 горецитираната 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“*.
- 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 сертификат 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. Перспективата паразитните болести да изчезват при по-добро жизнено равнище и битова култура на населението е теоретична и понастоящем нереалистична.

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). Понастоящем те представляват проблем за нас в две основни направления: клинико-терапевтични последствия за болните и безсимптомни паразитоносителите и епидемиологични последствия за населението в страната.

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.

Глава I: Цел, задачи и методология

Цел

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.

Задачи

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.

Методология

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 II: Анализ на резултатите от проведеното проучване

Най-важното за всяко едно заболяване е профилактиката за него. Тъй като по време на потенциален маларием 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 случая на внесена малария, причинена от P. falciparum и P. vivax, 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 й, 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.

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

табл. 1 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 мефлокин вече не се препоръчва. Понастоящем тези области включват Камбоджа, Югоизточен регион на Мианмар и Тайланд.

Повече информация относно страните с разпостарнена месна малария може да се намери в таблица 5 в дисертационния труд на страница 66.

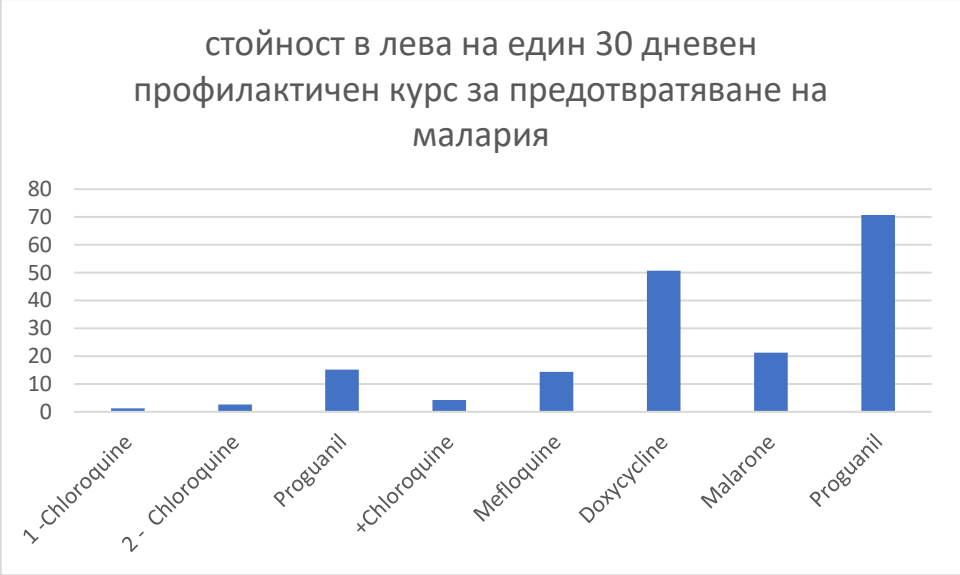
В нашата страна съществуват официално утвърдени препоръки за химиопрофилактика на Министерство на здравеопазването и Националния център по заразни и паразитни болести.

Повече информация относно схемата на химиопрофилактика в райони с разпространената малария може да се намери в таблица 6 в дисертационния труд на страница 67.

Профилактика на маларията с лекарствени продукти и репеленти

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

Повече информация относно калкулацията на всеки профилактичен курс описан в схемата за химиопрофилактика може да се намери в таблица 7 в дисертационния труд на страница 68.



фиг. 1 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 открийте 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 х ширина 0.70 м = 1.05 м^2

Средна големина на входна врата:
височина 2.0 м х ширина 0.8 м = 1.6 м^2

Общо площта е равна на 1.05 м^2 х 3 крила на прозореца + 1.6 м^2 входна врата = 4.75 м^2

1. Цена на антирепелентна мрежа с магнити или мрежа закачена с двойно залепяща лепенка с квадратура между 1 и 2 м^2 е 10 лв. на квадратен метър.

2. Цена на ролетна щора или монетарна чрез подвижна рамка между 1 - 2 м^2 е 100 лв. на квадратен метър.

- Защита на леглото за спане чрез поставяне на предпазна мрежа:

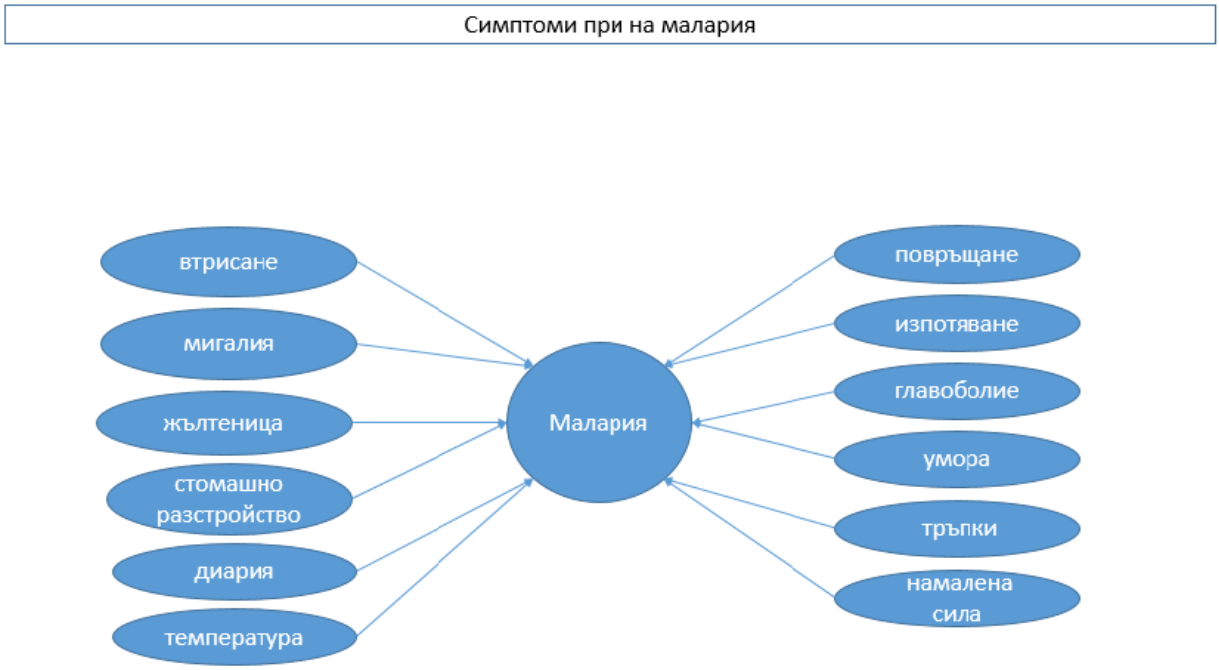
Защита чрез поставяне на мрежа/балдахин върху леглото – спалня с размери 1,6 м х 2,0 м – 60 лв.

Други методи за защита:

- Комарите обичат температурата на въздуха да е около 16˚С 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˚С 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^2, 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^2. 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 специалиста 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 маларичен паразит - виж (фиг. 2).



фиг. 2 Симптоми на пациент заразен с маларичен паразит

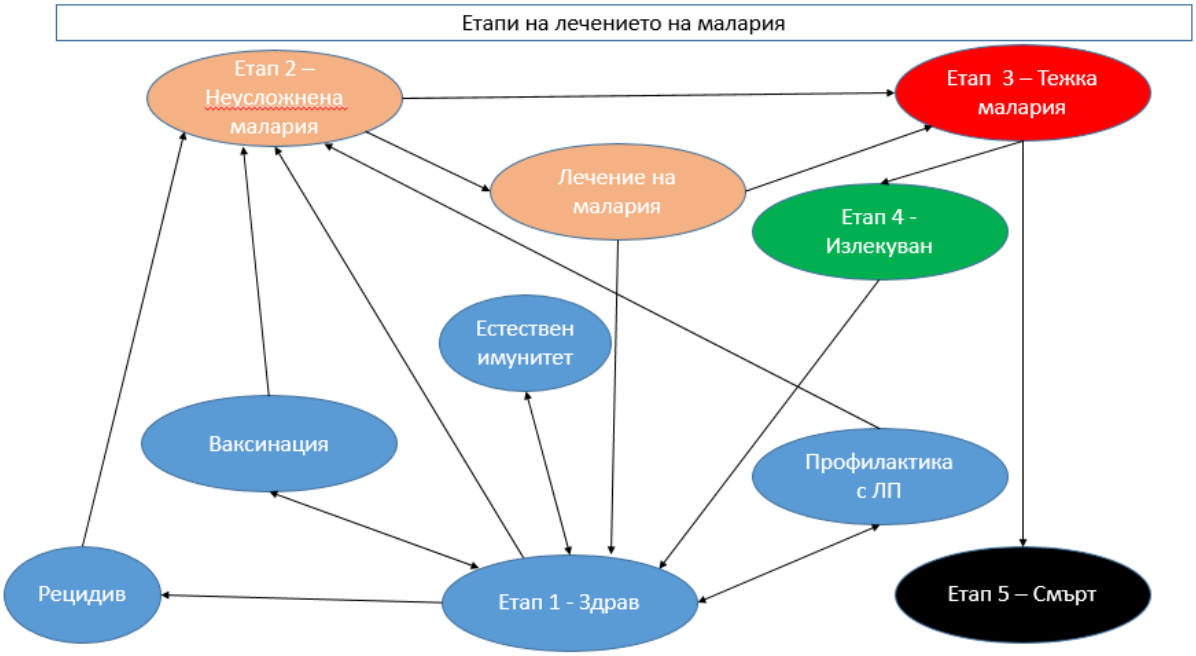
В България функционира здравноосигурителен модел на солидарно здравно осигуряване. Това означава, че ежемесечно се внася здравноосигурителна вноска и при необходимост могат да се използват правата, които дава Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) на осигуреното лице. За да ползва медицинска помощ 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 маларичен плазмодий.

Повече информация относно схемата на движение на пациента в здравната система след пристигане от маларийно активна зона може да се намери в (фиг. 11) на дисертационния труд на страница 72.

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. 3 Етапи в пътя на лечение на пациента от малария

Повече информация относно алгоритъмът за лечение при неусложнени форми на тропическа малария спрямо фармакотерапевтичното ръководство може да се намери в (фиг. 8) на дисертационния труд на страница 73.

Повече информация относно алгоритъмът за лечение при усложнени форми на тропическа малария спрямо фармакотерапевтичното ръководство може да се намери в (фиг. 9) на дисертационния труд на страница 74.

В (табл. 2) е показано изчисление на стойността на един терапевтичен курс лечение на неусложнена предизвикана от P. malariae според препоръките на фармакотерапевтичнто ръководство. Количеството на приложеното лекарствено 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 Plasmodium malariae		
	Схема за възрастни дозировка за възрастни с тегло 80 кг	цена в лева

Лекарствен продукт (генерично име)	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/кг т.м. за 3 дневен курс (10 – 10 – 5 mg/кг т.м. дневно)	800/800/400	2000	0.84/084/0.42	2.104

табл. 2 Алгоритъм за лечение при неусложнени форми с Plasmodium malariae спрямо фармакотерапевтичното ръководство

На (фиг. 4) 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. 4 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. 5) 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
- Хипогликемиия
- 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. Използвана е прогнозата за повишаване на средните температури на земната повърхност според петте сценария на Шестия доклад оценка на климатичните промени (по IPPC: Climate change, 2022). 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. Използвани са данни от Доклад от проведено изследване за периода 2015 – 2019 г. за комарни ларви на вида Anopheles във Варненска област. Представена е фигура с динамиката и актуална епидемиологична характеристика на внесена малария в България за 10 годишен период (2011 -2020 г.).

Повече информация относно разпределение на случвайте на внесена малария по области може да се намери в фиг. 14 в дисертационния труд на страница 78.

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 IPPC: 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. 3).

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

Нива на глобално затопляне	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. 3 Показва прогноза за повишаване на средните температури на земната повърхност според петте сценария на Шестия доклада 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 4.4^0C, което неминуемо ще доведе до удължаване потенциалния маларием сезон, който в момента е (април-октомври) 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. 4). Анализът показва, че векторът за пренос на малария съществува и има потенциална възможност за завръщане на маларията в нашата страна.

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

табл. 4 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. 5) 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. 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 биотопи**	**Битопи с Anopheles %**
2015	86	6.98
2016	52	9.62
2017	117	3.42
2018	101	2.97
2019	109	2.75

табл. 5 Брой проверени биотопи по години и видове комарни ларви от вида Anopheles, във Варненска област за периода 2015-2019г.

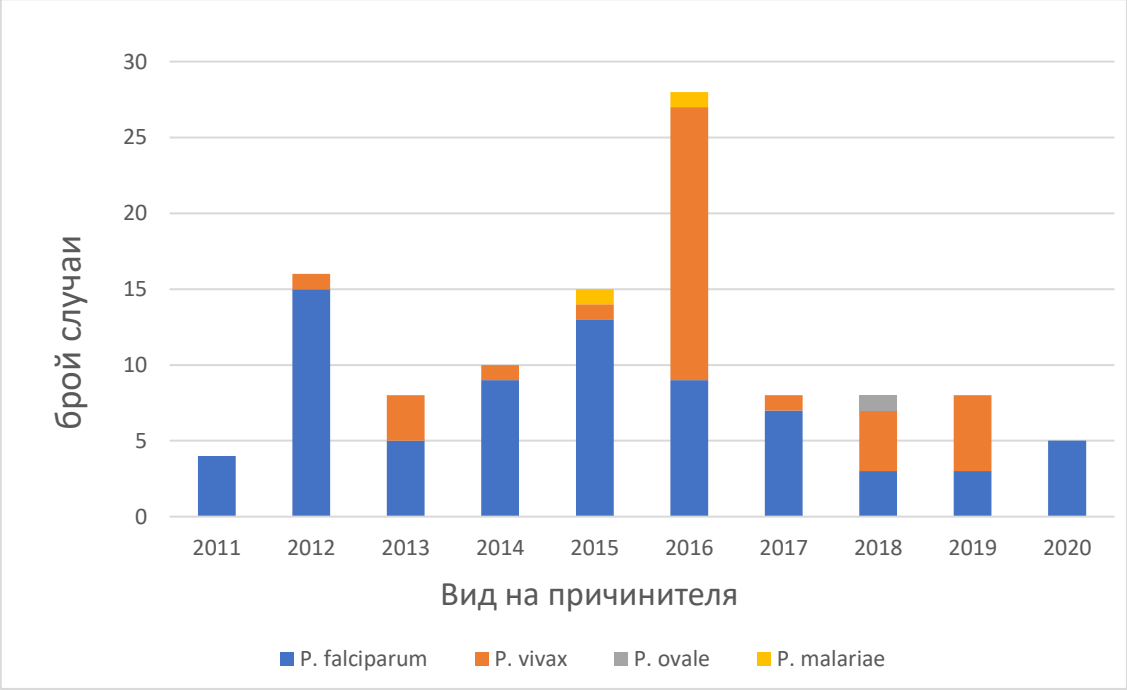
Внесена малария според вида на причинителя

На (фиг. 5) и (фиг. 6) 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, P. vivax - среща се предимно в Азия и Южна Америка, P. malarie - среща се в Южна Америка, Азия и Африка, P. ovale - вторият най-често срещан щам в Африка. 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%.



фиг. 5 Внесена малария според вида на причинителя за периода 2011 - 2020г.



фиг. 6 Внесена малария според вида на причинителя за периода 2011- 2020г. по години

Леталитет при внесена малария в страната

За прочувания период от 10 години са регистрирани общо 3 смъртни случая, показани на (фиг. 9). 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 бъда 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.

Повече информация относно леталитета при внесена малария в страната може да се намери в (фиг. 17) в дисертационния труд на страница 81.

Метод на лечение на пациентите

През проучвания период имаме много хоспитализирани пациенти (104 души) и амбулаторно лекувани (6 души), което е представено на (фиг. 7). 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. 7 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. 8). Според общите световни статистически данни, заболеваемостта от малария засяга в еднаква степен и мъжете и жените, 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 заболеваемост, но флуктуацията е не повече от 15 % в полза на жените.



фиг. 8 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 й 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.

Понастоящем тази група от болести представляват проблем за нас в две основни направления: клинико-терапевтични последствия за болните и безсимптомни паразитоносителите 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, 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.).

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 и тези по съобщаване, регистрация и отчет с Наредба № 21/18.07.2005 г. (обн. ДВ, бр.62/ 29.07.2005 г.).

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

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 случвайте 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 лекарствените продукти в различни доставчици. Държавата е необходимо да поддържа резерв, който при нужда да бъде предоставян на съответното лечебно заведение. Практиката показа, 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 заразоносителите 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.

Повече информация относно жизнения цикъл на маларията може да се намери в (фиг. 20) в дисертационния труд на страница 85.

В (табл. 6) 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.

ЛП за химиопрофилактика в България
Chloroquine phosphate[1]
Mefloquine (Lariam)[2]
Doxycycline (Vibramycin)[1]
Malarone (Atovaquone + Proguanil)[2]
Paludrine (Proguanil)[2] + Chloroquine[1]

табл. 6 Списък на лекарствени продукти за химиопрофилактика на малария в Република България
Легенда: Зелено 1 – регистрирано в страната, Червено 2 – нерегистрирано 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.

В (табл. 7) 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[2]
Malarone-Atovaquone/ Proguanil[2]
Chloroquine phosphate[1]
Doxycycline[1]
Quinine dihydrochloride/sulfate[2]
Primaquine phosphate[2]
Artesunate + Mefloquine[2]
Artemether[2]
Artesunate[2]

табл. 7 Списък на лекарствени продукти за лечение на малария в Република България
Легенда: Зелено 1 - регистрирано в страната, Червено 2 – нерегистрирано 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 на са налични в аптечната мрежа и липсва законова рамка за тяхната поръчка и доставка от други страни.

Недостатъчната клинико-епидемиологична насоченост на медицинските специалисти към това заболяване и все по-често срещащата 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 показа, 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.

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 заболеваемостта идва от страните, териториално разположени в Африканския регион на СЗО. През 2015 г., базовата година на стартиране на *Глобалната техническа стратегия за маларията 2016г.–2030 г.*, оценява заболелите тогава на 230 милиона.

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.

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.

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

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.

Понастоящем групата на тропическите болести представляват проблем за нас в две основни направления: клинико-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.

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 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: маларийни паразити в костен мозък.

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.

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

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. Въпреки че кората не е включена във фармакопеята 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.

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. 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 налеят 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.

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. Например, в двора на Луи XIV 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.

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. След пречистването на хинина и други алкалоиди от Cinchona през 1820 г., 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 антималарийни средства. След като Пол Ерлих открива, че някои багрила оцветяват микроорганизмите, метиленово синьо започва да се използва като антималарийно средство. Кратък съвременен доклад за контролирано сравнение на метиленово синьо с хинин заключава, че първото е с по-добра ефективност, но все пак интересът към метиленово синьо продължава и днес. 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 антималарийни средства, органичните производни на арсен

(Atoxyl и Salvarsan), разработени за лечение на сифилис, са тествани при пациенти с малария. 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.

Лечение на малария през 21 век

Маларията е протозооза, причинена от Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale и Plasmodium malaria. 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 антималарийни средства се осъществява диференциално повлияване на отделните фази на развитието на плазмодиите.

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 развилите се еритроцити и потискане на клиничната симптоматика. Радикалното лечение води до безрецидивно оздравяване.

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

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

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, Atovaquone-Proguanil 250/100 mg табл. - за лечение на резистентни към P. falciparum лекарства, Quinine sulfate 200 mg - за лечение на P. falciparum, резистентни към Chloroquin.

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 biocarbonate) – показан е за лечение на тежка малария, 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. 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.
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.

Повече информация относно най-често срещаните усложнения при болни от малария може да се намери в таблица 21 в дисертационния труд на страница 92.
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 и прилагане на еритропоетин
• Остра бъбречна недостатъчност - Поддържане на водно-солевия баланс. Диализа, при нужда.
• Хипогликемиия - Мониториране на кръвната захар; назначава се болус от глюкоза (последвани от инфузия на 5 или 10 % глюкозен разтвор.
• Метаболитна ацидоза – лекуване на хипогликемия, хиповолемия, Gram-негативна септицемия. Приложение физиологичен разтвор чрез инфузия.
• Остър белодробен оток – Предотвратяване на ексцесивната рехидратация. Назначаване на кислород. Приложение на Furesemid. 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 антималарийна терапия. Прилагане на обменна трансфузия.
• Малрийна хемоглобинурия - Продължаване антималарийното лечение, при нужда – хемотрансфузия.
• Аспирационна пневмония - Промяна позицията на пациента, назначаване на парентерални антибиотици, назначавне на кислород и дихателни упражнения (физиотерапия).

Критерии	***Времеви период***
Прекъсване на фебрилните пристъпи	*от 24 до 48 ч след започване на лечението*
Намаляване на паразитемията (брой паразити в µl 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 остра бъбречна недостатъчност), спонтанно дишане (при прояви на белодробен оток или остра дихателна недостатъчност)*
Нормализиране на кръвните показатели (основно ПКК)	*в края на терапевтичния курс*
Клинично оздравяване на пациента.	*в края на терапевтичния курс*
Трикратен отрицателен резултат за маларийни паразити.	*в края на терапевтичния курс*

табл. 8 Критерии за оценка на ефикасността на прилаганата терапия при малария

В (табл. 9) 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., 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 фармако-терапевтичното 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. 9 Сравнителен анализ на характеристиките на различните лекарства, налични моделния Списъка 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 извършат 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 случвайте не е възможно да бъде проведено от обикновения гражданин, тъй като медикаментите за нейното реализиране на са налични в регистрирани в Република България (РБ). Практиката показа, 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 малария 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 обществено здраве (НООЗ). Маларията е исторически най-честата причина за треска при пътници, идващи от ендемични страни.

Повече информация относно страните, които гръцките власти приемат за ендемични за малария може да се намери в таблица 17 в дисертационния труд на страница 95.

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.

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., 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/A` 17.1.2018 г.) 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.

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

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 на 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 лекарствените продукти в различни доставчици. Необходимо е държавата да поддържа резерв, който при нужда да бъде предоставян на съответното лечебно заведение. Практиката показа, 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 електрона 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.

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) трансаминази 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.

Микроскопията се счита за „златен стандарт“ за диагностика на малария. Бързата и точна диагноза на маларията е от съществено значение за намаляване заболеваемостта 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. 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. 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.

Превенция, химиопрофилактика и препоръки за предпазване

Р. Гърция - Маларията е най-често "внасяната" 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 антималарийни 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 антималарийни средства (Химиопрофилактика) според:

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

се препоръчват антималарийни 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.

Р. България - Профилактика на маларията включва следните мерки:

- спрямо източника на зараза – ранна диагностика и лечение на болните и заразоносителите 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. 10) 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[1]	Chloroquine phosphate[1]
Meflocin (Mefloquine)[1]	Mefloquine (Lariam)[2]
Doxoxycycline (Doxycycline)[1]	Doxycycline (Vibramycin)[1]
Malarone (Atovaquone + Proguanil)[1]	Malarone (Atovaquone + Proguanil)[2]
Ripacin (Primaquine)[2]	*
Paguanil (Proguanil)[2]	*
*	Paludrine (Proguanil)[2] + Chloroquine[1]

*табл. 10 Списък на лекарствени продукти за химиопрофилактика на малария в Република Гърция и Република България Легенда: Зелено 1 – регистрирано в страната, Червено 2 – нерегистрирано 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, Насоки за лечение на малария в Гърция – актуализирана: януари 2020 г., "В готовност" спешно лечение: (SBET) – описващ терапевтичните схеми за лечение при пътуващи.

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.

В (табл. 11) 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[2]	Coartem - Artemether/ Lumefantrine[2]
Dihydro- artemisin- piperaquine[1]	*
Malarone-Atovaquone/ Proguanil[1]	Malarone-Atovaquone/ Proguanil[2]
Chloroquine phosphate[1]	Chloroquine phosphate[1]
Mefloquine[1]	*
Clindamycin[1]	*
Doxycycline[1]	Doxycycline[1]
Quinine dihydrochloride/sulfate[2]	Quinine dihydrochloride/sulfate[2]
Primaquine phosphate[2]	Primaquine phosphate[2]

*	Artesunate + Mefloquine[2]
*	Artemether[2]
*	Artesunate[2]
Plaquenil Hydroxychloroquine[1]*	*

табл. 11 Списък на лекарствени продукти за лечение на малария в Република Гърция и в Република България
*Легенда: Зелено 1 - регистрирано в страната, Червено 2 – нерегистрирано 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 обществено 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 обществено здраве (EODY), както и материали за трениране на медицинските специалисти с актуална информация. 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.

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 инкрементalните 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 химиопрофилаткичен режим бяха извлечени от публикацията на Sukwa *et al*. (1999).

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) в дисертационния труд на страница 104 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.

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%) в. (табл. 21) в дисертационния труд на страница 105. 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.

Повече информация относно структура на дървото на решенията, използвано за моделиране на пътя на пациента, изложен на риск от малария може да се намери в фиг. 22 в дисертационния труд на страница 104.

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

табл. 12 Средна годишна вероятност за смърт от малария (данни от България за периода 2011-2020г.)

Резултатите от проведения анализ разход-ефективност са представени в (табл. 13). 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 платеца 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. 13 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) в дисертационния труд на страница 107.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) от дисертационния труд на страница 108 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.

Повече информация относно модела на Марков: детайлно изображение и структурата на модела на Марков по здравни състояния може да се намери съответно в (фиг. 23) и (фиг. 24) в дисертационния труд на страници 107 и 108.

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.

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 1072,56 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%.

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

табл. 14 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. 15) 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 1340,70 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 платеца 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	1340,70	58,11	
Разлика	**-400,56**	**1,08**	

табл. 15 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 варират параметрите, е ±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).

В (табл. 16) са представени резултатите от проведената Монте Карло симулация с 1000 итерации. Обобщените (средни) резултати от симулацията са представени в (**Error! Reference source not found.**.

Във (фиг. 25) от дисертационния труд на страница 110 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“ във (фиг.26) на старница 112 от дисертационния труд. .

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.

Повече информация относно Монте Карло симулация: сравнение между „с профилактика“ и „без профилактика може да се намери в таблица 24 в дисертационния труд на страница 111.

Стратегия	Разходи, лв.	Δразходи, лв.	LY	Δ LY	ICER, лв./ LY
С профилактика	935,75	-	59,19	-	-
Без профилактика	1351,31	-415,56	58,10	1,09	**„С профилактика“ доминираща**

табл. 16 Вероятностен анализ на чувствителността: обобщени резултати

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

Съгласно наскоро приетия Европейски регламент, 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 и промени в Наредба №10. 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.

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 някой 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. 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 (Ziduvidine) 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.

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.

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, 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.

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).

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.

Повече информация относно програмите за състрадателна употреба в България може да се намери в (табл. 27) в дисертационния труд на страница 115.

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 CHMP 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 програма, 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 програма 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 програма за състрадателна употреба, получават лекарството по програма 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. Производителят на лекарства обикновено осигурява лекарството чрез програма за състрадателна употреба, защото това е последната надежда на пациента.

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
- Може да помогне за идентифицирането на пациенти, които могат да бъдат насочени към клинично изпитване
- Подобрява репутацията на компанията и избягва негативната публичност

Повече информация относно основните разлики между клинични изпитвания и програми за състрадателна употреба на лекарства може да се намери в таблица 27 в дисертационния труд на страница 118.

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. 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. Лекари, 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. 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.

Резистентността на маларийния паразит към хлорохин представлява сериозен и нарастващ здравен проблем в тропическите страни. 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. 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. Следователно насочването към този етап от жизнения цикъл на паразита е абсолютно изискване за постигане на радикално излекуване на инфекцията чрез рецидивиращи видове Plasmodiumparasite. Понастоящем само две лекарства, примаквин и тафеноквин, са одобрени за елиминиране на хипнозоити при лечението на рецидиви на малария. 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. 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. Предвид нарастващите нива на резистентност към съществуващата терапия са необходими нови възможности за лечение и профилактика на маларията.

Описание на извършената експериментална част:

Беше извършен подробен анализи на базата данни с клинични изпитвания за болестта малария, достъпни на *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-възратни (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
Общо	**81**

табл. 17 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
Общо	**15**

табл. 18 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 и NCT00367653 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.

Заключение 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 ≥98% и не е по-нисък от лечението с Мефлокин. Комбинацията от Азитромицин и Хлорохин се понася добре.

В клиничното проучване NCT01136850 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.

Заключението 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.

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 Аизтромицин показва потенциал за пренасочване в различни област– като маларията. и др. Широкото използване на това антибиотици 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. 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.

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. 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.

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.

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 химипрофилактика Mefloquine, Chloroquine, Proguanil, Doxycycline, Sulfadoxine – Pyrimethamine, Malarone (Atovaquone + Proguanil) и Artesunat. Някой 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 странни 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 показаха 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 (Hydroxychloroquine 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.

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 случай.

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, филариози, амебиаза, шистозомози и трипанозомози.

6. Проведеното проучване показа, 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 обществения 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 химипрофилактика, 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.

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 случвайте не възможно да бъде проведена от обикновения гражданин, тъй като медикаментите за нейното провеждане на 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 малярия 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 показа, 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 неразрешени 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 противорецидивина 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 лечения процес.

2. Въвеждане на облекчени административни процедури.

3. Дигитализация на процесите свързани с продаване на заявления и документи.

4. Информиране на пациентите и техните представители за напредъка на науката, с цел по-добро комплаянс 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.

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 снема 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.

Заключение

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 здравното 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 планирането 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 законови и подзаконови нормативни актове, за да се гарантира индексирането 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 несгодите на болестта.

Списък на публикациите свързани с дисертацията

1. **А. Златанов,** Е. Григоров, В. Белчева, А. Янакиева. Ранни исторически сведения за болестта малария - Български медицински журнал, 14, 2020, №3, 35-39

2. **А. Златанов,** А. Янакиева, Фармакотерапия на болестта малария в новото време и през настоящия XXI век - „Годишник по болнична фармация“, том IX, 2023, №1, 38-46

3. **А. Златанов,** А. Янакиева, И. Мутафова, Е. Григоров. Официална информация за превенция, профилактика, препоръки за предпазване, диагностика и лечение на болестта малария – сравнителен анализ между Р. Гърция и Р. България. IV

   Издадена служебна бележка в уверение на това, че докладът на тема: “Официална информация за превенция, профилактика, препоръки за предпазване, диагностика и лечение на болестта малария – сравнителен анализ между Р. Гърция и Р. България“ е приет за публикуване в сборник от “Fourth International Conference HEALTH CARE - A CONTRIBUTION TO THE QUALITY OF LIFE” June 9-10, 2023, организирана от Катедра Здравни грижи“, Факултет по обществено здравеопазване, съвместно с УМБАЛ „Света Марина“ – Варна и Факултет по сестринство Хамидие, към Университета по здравни науки, Истанбул, Турция.

4. **А. Златанов,** А. Янакиева, И. Мутафова. Законова рамка, съвременни стратегии за профилактика и лечение на болестта малария и проблеми свързани с осигуряването на лекарствени продукти за болестта в България - Сборник с доклади Шестата научна конференция на БНДОЗ "Общественото здраве: предизвикателства пред здравната система", организирана от Медицински университет – Плевен, 26-27 май 2023 г., секция 6. Оценка на здравните технологии, дигитално здраве и телемедицина, е-здраве, стр. 434 – 439.

5. **А. Златанов,** Е. Григоров, И. Мутафова. Състрадателно лечение. регулаторна рамка в България. ролята на медицинския персонал за достъп до лекарства за състрадателна употреба – Сборник с доклади Шестата научна конференция на БНДОЗ "Общественото здраве: предизвикателства пред здравната система", организирана от Медицински университет – Плевен, 26-27 май 2023 г., секция 2. Здравни грижи, стр. 182 – 190.