

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НА БОЛЕСТТА МАЛАРИЯ В НОВОТО ВРЕМЕ И ПРЕЗ НАСТОЯЩИЯ ХХІ ВЕК

Александър Златанов, Антония Янакиева

Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Ц. Воденичаров“, Медицински университет – София

ADVANCEMENTS IN MALARIA PHARMACOTHERAPY IN THE MODERN PERIOD AND THE 21ST CENTURY

Alexander Zlatanov, Antoniya Yanakieva

Faculty of Public Health „Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov“, Medical University – Sofia

РЕЗЮМЕ

Маларията е все още едно от най-значимите заболявания в глобален мащаб, причинявайки смъртни случаи повече от всички други паразитни заболявания по света. В случаите, когато превенцията, химиопрофилактиката, препоръките за различни немедикаментозни методи и поведение не са подействали при пребиването в маларийно активни райони, настъпва моментът, в който трябва да се потвърди наличието на болестта малария, чрез различни диагностични методи, след което да започне нейното лечение. То е основно насочено към опазването и възстановяването на здравето на хората, които са пътуващи, пребиваващи и завръщащи се от различни заразени и маларийно активни райони.

В настоящото изследване са обобщени всички стъпки, етапи и роли и специфики в процеса на диагностиката и лечението на маларийната болест. Анализирани са както приликите, така и разликите в официалните препоръки и насоки, включително като част от националното законодателство по отношение на фармакотерапията на маларията в Р България.

Ключови думи: малария, тропически болести, вносни паразитози, клиника, лечение

ABSTRACT

Malaria continues to be a highly significant global disease, accounting for a substantial number of cases, surpassing all other parasitic diseases worldwide. Despite efforts in prevention, chemoprophylaxis, and non-medicinal preventive measures, there are instances when living in malaria-prone regions necessitates confirmation of the disease through various diagnostic methods before commencing treatment. The primary objective is to safeguard the health of individuals traveling to, staying in, or returning from malaria-endemic areas.

This study provides a comprehensive overview of the entire process of diagnosing and treating malaria, encompassing all steps, stages, roles, and specificities involved. The official recommendations and guidelines, including those integrated into the national legislation concerning malaria pharmacotherapy in the Republic of Bulgaria, are thoroughly analyzed, highlighting both commonalities and disparities.

Keywords: malaria, tropical diseases, imported parasites, clinic, treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

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 (1). В световен мащаб е имало около 247 милиона случая на малария през 2021 г., основно разпределени в 84 ендемични маларийни държави (включително територията на Френска Гвиана), което е констатирано увеличение спрямо предишните, година по-рано установени 245 милиона болни през 2020 г. По-голямата част от това нарастване на заболяемостта идва от страните, териториално разположени в Африканския регион на СЗО (2). През 2015 г., базовата година на стартиране на Глобалната техническа стратегия за маларията 2016–2030 г., оценява заболяелите 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 (2).

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 продължава 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. (2).

Според официалните статистически данни на НЦОЗА в Република България през 2021 г. са регистрирани 9 случая на малария, всичките от които са внесени от чужбина (4).

Географското местоположение 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 (5).

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

ЦЕЛ

Да се събере, обобщи и анализира официално публикувана информация за диагностиката и лечението на болестта малария в Република България през настоящия XXI век.

МЕТОДОЛОГИЯ

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.

РЕЗУЛТАТИ

Диагностика на малария

Чрез Наредба 17 от 30 юли 2008 г. на министъра на здравеопазването се определят условията и редът 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 (6).

От голямо значение за доказване на паразитите в организма на гостоприемника са специфичните паразитологични лабораторни методи на изследване, но не по-малка важност за насочване към диагноза-та „паразитоза“ имат и следните по-важни 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 (7).

Микроскопският анализ на жива капка кръв се смята за „златен стандарт“ за диагностика на малария (8). Бързата и точна диагноза е от съществено значение за намаляване на заболяемостта и смъртността. Най-надеждният и стандартен 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 (9). Въпреки това липсата на обучени специалисти в медицинските заведения в засегнатите райони често води до неправилно тълкуване на резултатите. Кръвта за изследване се получава чрез убождане на пръст или ушна мида - това е идеалната проба, тъй като плътността на развитите трофозоити или шизонти е по-голяма в кръвта от тази богата на капиляри област (10). Кръвта, получена чрез венепункция, събрана в епруветки, покрити с хепарин или секвестрин (EDTA) с антикоагулант, е приемлива, ако се използва скоро след вземане, за да се предотврати промяна в морфологията на белите кръвни клетки (WBC) и маларийните паразити. Трябва да се приготвят както дебел, така и тънък кръвни филми.

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) и 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 (11).

Амплификация на паразитна ДНК с PCR е специфичен метод и може да открие ниски концентрации на паразити, но отнема време и изисква специализирано оборудване (8,12).

ЛЕЧЕНИЕ НА МАЛАРИЯ В ИСТОРИЧЕСКИ ПЛАН

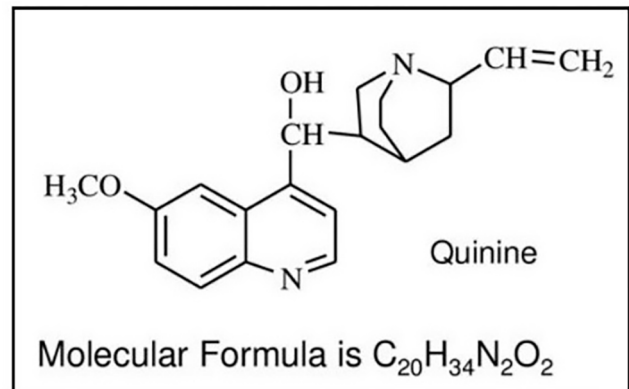
Пренасянето на хининовата кора в Европа през XVII век

Историята на употребата на кората от хининово дърво (*Cinchona*) е смесица от факти и легенди, събрана за пръв път от изследвателя С. Балди (S. Baldi) още през 1663–1669 г. и впоследствие изследвана от много други автори. Съществуват исторически данни за първата документирана употреба на това лечебно растение от испанците в Перу около

1630 г. (13,14). Въпреки че кората не е включена във фармакопейта на инките, изглежда, че е била масово използвана от населението на Андите за борба с пристъпите на треска (в резултат на маларията). Лекарството става известно, наред с други имена, като Перуанска кора (*Cortex peruanus*) или йезуитски прах, тъй като е внесено в Европа от Латинска Америка от монасите от Ордена на Лойола.

Използването на кората на хининово дърво през XVII век

През втората половина на XVII 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.



Фиг. 1. Структурна формула на Хинина

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 дозирана.

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 (13). Използвани са препоръчителните дози, които вероятно са били установени чрез проба и грешка и може разумно да се предположи, че де Луго е разчитал на резултатите, получени с помощта на различни рецепти, предложени от римски аптекари. Накратко в книгата се описва, че две драхми (7,5 до 9 g) избрана кора (без уточнени подробности) трябвало да бъдат смлени на много фин прах (в Рим била създадена специална мелница) и да се налят в горещо силно вино. Тази смес трябвало да се прилага всеки ден (понякога няколко пъти на ден). Обобщено изчисление, базирано

но 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 може да се продават фалшификати вместо оригиналния продукт. Освен това търсенето на по-евтини алтернативи на хининовото дърво допринася 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 горчиена кора) и възпроизводим метод за извличане на неговия активен принцип не са установени и публикувани до края на 30-те години на XVIII 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 (15).

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 (16,17,15). Например в двора на Луи XIV (18,19,20) 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 (15,18,17).

Синтез и оценка на хинина през XIX и XX век

В светлината на нарастващия брой положителни медицински доклади, натрупани до началото на XIX 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 (16). След пречистването на хинина и други алкалоиди от *Cinchona* през 1820 г. (21) той бива незабавно тестван и при пациенти. Многобройни медицински наблюдения и доклади за случаи от цял свят скоро след това показват, че хининът е специфичен за „маларийни“ (интермитентни) трески. По този начин лечението на треска с хинин допринесе значително за нозографията на маларията, като разграничи треската, повлияваща се от екстрактите, и тази, която не се повлиява.

Хининовите алкалоиди обаче не са единствените лекарства, тествани активно като антималярийни средства. След като Пол Ерлих открива, че някои багрила оцветяват микроорганизмите, метиленово синьо започва да се използва като антималярийно средство (22). Кратък съвременен доклад за контролирано сравнение на метиленово синьо с хинин заключава, че първото е с по-добра ефективност (23), но все пак интересът към метиленово синьо продължава и днес (24). 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. (Вж. текста по-долу).

В допълнение на казаното дотук, тъй като арсенът и производните на арсена отдавна са били също използвани като антималярийни средства, органичните производни на арсен (*Atoxyl* и *Salvarsan*), разработени за лечение на сифилис (25), са тествани при пациенти с малария (26). 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 (27).

ЛЕЧЕНИЕ НА МАЛАРИЯ ПРЕЗ XXI ВЕК

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

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 (28).

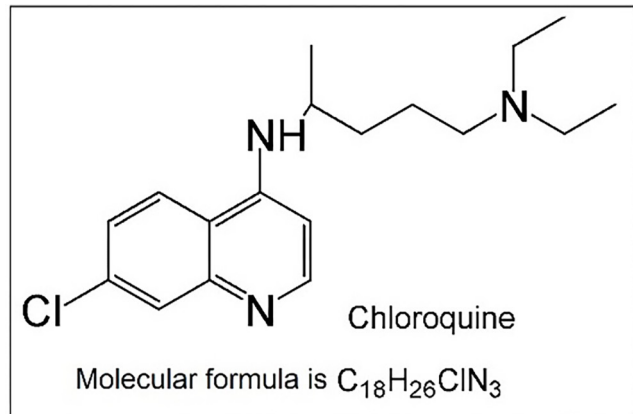
При доказване на малария лечението се извършва основно според утвърденото от МЗ и публикувано на сайта на НСЦРЛП - Фармакотерапевтично ръководство по специалност "медицинска паразитология" и по-специално съгласно посочения там „Алгоритъм за терапевтично поведение“ (29).

В Клинична пътека № 99 (А и Б), която лечебните заведения работят с НЗОК, е включена групата животозастрашаващи трансмисивни паразитози - малария и лайшманиози (30).

Алгоритъм на терапевтично поведение при диагностицирана малария:

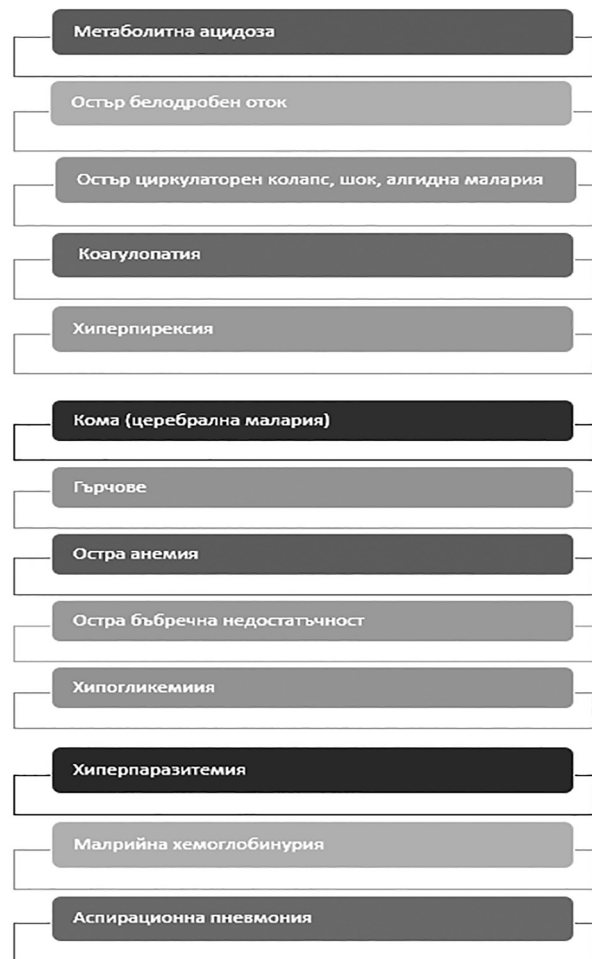
1. При неусложнени форми на тропическа малария (*P. falciparum*) се прилагат перорални лекарствени продукти съгласно утвърдените стандарти на СЗО, както следва: Resochin табл. (INN: Chloroquine 250 mg) - използва за резистентни щамове (31), Lumartem (INN: Artemether-lumefantrine 40/240 mg) - за лечение на неусложнени случаи на малария, Artesunate + Mefloquine 25/50 mg табл. - за лечение на неусложнени случаи на малария (32), Atovaquone-Proguanil 250/100 mg табл. - за лечение на резистентни към *P. falciparum* лекарства (33), Quinine sulfate 200 mg - за лечение на *P. falciparum*, резистентни към Chloroquine (34).

2. При случаи на усложнена тропическа (*P. falciparum*) малария се прилагат следните лекарствени продукти съгласно утвърдените стандарти на СЗО, както следва: Artesunate for Injection (60 mg/powder + 1 ml of 5% sodium bicarbonate) – показан е за лечение на тежка малария (35), Artemether amp. 80



Фиг. 2. Структурна формула на Хлороквин

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* (36). Quinine dihydrochloride Injection 600 mg/ 2 ml - за лечение на остри пристъпи на малария, включително пристъпи, дължащи се на



Фиг. 3. Най-често срещани усложнения при болни от малария

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 (37).

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.

Терапевтично поведение по отношение на усложненията от малария:

- Кома (церебрална малария) - Поддържане на 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 (29) и прилагане на еритропоедин (38).

- Остра бъбречна недостатъчност - поддържане на водно-солевия баланс. Диализа, при нужда.

- Хипогликемия - мониториране на кръвната захар. Назначава се болус от глюкоза последвани от инфузия на 5 или 10% глюкозен разтвор.

- Метаболитна ацидоза - лекуване на хипогликемия, хиповолемиа, Gram-негативна септицемия. Приложение физиологичен разтвор чрез инфузия.

- Остър белодробен оток - предотвратяване на експесивната рехидратация. Назначаване на кислород. Приложение на Furosemid. Венесекция и кръвопускане на кръв.

- Остър циркулаторен колапс, шок, алгидна малария - изключване на Gram-негативна септицемия и да се вземе кръв за посявка, да се назначат парентерално антибиотици и да се коригират хемодинамичните нарушения.

- Коагулопатия - преливане на цяла кръв или кръвосъсирващи фактори - 10 mg Vit K - интравенозно.

- Хиперпирексия - приложение на парацетамол. Охлаждане с влажни компреси, обдухване с вентилатор.

- Хиперпаразитемия - прилагане на парентерална антималярийна терапия. Прилагане на обменна трансфузия.

- Маларийна хемоглобинурия - продължаване антималярийното лечение, при нужда хемотрансфузия.

- Аспирационна пневмония - промяна позицията на пациента, назначаване на парентерални антибиотици, назначаване на кислород и дихателни упражнения (физиотерапия).

В табл. 2 по-долу е направен сравнителен анализ между моделния Списък на основните (есенциални) лекарства за лечение на малария на Световната здравна организация – 22-ри списък, публикуван през 2021 г. (39), 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.

Табл. 1. Критерии за оценка на ефикасността на прилаганата терапия при малария

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. 2. Сравнителен анализ на характеристиките на различните лекарства. Списък на основните (есенциални) лекарства за лечение на малария на СЗО

Модел на списък на основните лекарства за лечение на малария Световната здравна организация – 22-ри списък, 2021г.	Описани лекарствени продукти за лечение на малария във фармакотерапевтичното ръководство от 2019г.	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
Atovaquone-Proguanil	Не	Не

ДИСКУСИЯ

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо е актуализиране на Фармакотерапевтичното ръководство спрямо последния примерен списък на основните лекарства на Световната здравна организация, тъй като той съдържа списък с препоръчани основни лекарствени продукти, изброявайки най-ефикасните, безопасни и рентабилни ле-

карства 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 инструменталните методи от близкото минало, така и за последните постижения науката, чрез различни иновативни утвърдени в световната практика тестове, които се прилагат в маларийно активните райони и са доказали тяхната ефективност.

ЛИТЕРАТУРА

- Cook G., Zumla A. *MP. Manson's Tropical Infectious Diseases* [Internet]. 22nd ed. Elsevier; 2014. 1830 p. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20100662237>
- WHO. *World malaria report 2022* [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240064898>
- WHO. *Global technical strategy for malaria 2016-2030*. [Internet]. 2015. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/global-technical-strategy-for-malaria-2016-2030.pdf>
- Дикова, К; Янева Р. *Здравеопазване 2022* [Internet]. София; 2022. Available from: https://www.nsi.bg/sites/default/files/files/publications/Zdraveopazvane_2022.pdf
- Shah RC. *IAP Textbook of Tropical Diseases*. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited; 2020.
- МЗ. Наредба № 17 от 30 юли 2008 г. за условията и реда за провеждане на диагностика, профилактика и контрол на внасяните паразитни болести. МЗ, ДВ; 2008.
- Боева-Бангъзова В, Вутова К. *Паразитология (Местни и тропически паразитози)*. 2010. 420 p.
- Mouatcho JC, Goldring JPD. *Malaria rapid diagnostic tests: challenges and prospects*. *J Med Microbiol* [Internet]. 2013 Oct 1;62(10):1491–505. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.052506-0>
- Moody A. *Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites*. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2002 Jan;15(1):66–78. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.15.1.66-78.2002>
- Gilles, H; Warrell D. *Diagnostic methods in malaria*. 3rd ed. London: P Edward Arnold; 1993. 78 p.
- Бърз тест за малария Pf/Pv (пълна кръв) е бърз хроматографски имуноанализ за качествено откриване на циркулиращи антигени на *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* малария в цяла кръв [Internet]. Available from: <https://bg.assuretech-product.com/infectious-disease-tests/tropical-disease/malaria-pf-and-pv-rapid-test.html>
- Solimam RH, Martin-Ramirez A, Rubio JM, Khalifa EA, Hussein BE, Wahab MM, et al. *Diagnostic performance of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) and Ultra-sensitive PCR in diagnosis of malaria in western Saudi Arabia*. *Acta Protozool* [Internet]. 2023 Jun 23;62:15–23. Available from: <https://www.ejournals.eu/Acta-Protozoologica/2023/volume-62/art/23652/>
- Jarcho S, Torti F. *Quinine's predecessor: Francesco Torti and the early history of cinchona* [Internet]. Johns Hopkins University Press; 1993 [cited 2023 Jul 22]. (Henry E. Sigerist series in the history of medicine). Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1130282271573311488.bib?lang=en>
- Boumediene S. *Avoir et savoir. L'appropriation des plantes médicinales de l'Amérique espagnole par les Européens (1570-1750)* [Internet]. 2013. Available from: <http://www.theses.fr/2013LORR0345/document>
- Delondre A, Bouchardat A. *Quinologie: Des Quinquinas et des questions qui, dans l'état présent de la science et du commerce, s'y rattachent avec le plus d'actualité* [Internet]. Germer Baillière; 1854. Available from: <https://books.google.bg/books?id=5XZezQEACAAJ>
- Magendie F. *Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs médicaments* [Internet]. Paris: Imprimerie de Plassan; Available from: https://books.google.bg/books?id=vglAAAAQAAJ&printsec=frontcover&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
- Dorvault. *L'officine ou répertoire général de pharmacie pratique. (Pharmacy, or general formulary for practical pharmacy)*, [Internet]. 5th ed. Paris: Labé, libraire de la faculté de médecine; 1858. Available from: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=L'officine+ou+répertoire+général+de+pharmacie+pratique.+%28Pharmacy,+or+general+formulary+for+practical+pharmacy%29&author=Dorvault&publication_year=1858&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=L%27officine+ou+r%C3%A9pertoire+g%C3%A9n%C3%A9ral+de+pharmacie+pratique.+%28Pharmacy,+or+general+formulary+for+practical+pharmacy%29&author=Dorvault&publication_year=1858&)
- Vallot A, D'Aquin A FG. *Auguste Durand (manuscript completed by Fagon dated 1711. J la santé du roi Louis XIV 1647 à 1711* [Internet]. 1862; Available from: <https://www.digitale-sammlungen.de/de/view/bsb10418144?page=5>
- Ferez S. *Louis XIV et le quinquina*. 2nd ed. Vesalius. Vesalius;; 2003. 25–30 p.
- de Blégny N. *La découverte de l'admirable remède anglois pour la guérison des fièvres*. Paris: Blageart/D'Houry; 1680.
- Pelletier J. CJ. *Analyse Chimique des Quinquinas* [Internet]. Paris: C Colas; 1821. Available from: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Analyse+Chimique+des+Quinquinas+\[Chemical+analysis+of+cinchonas\]&author=J+Pelletier&author=JB+Caventou&publication_year=1821&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Analyse+Chimique+des+Quinquinas+[Chemical+analysis+of+cinchonas]&author=J+Pelletier&author=JB+Caventou&publication_year=1821&)
- Guttman P EP. *Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria* [Internet]. Berlin: Berliner Klinische Wochenschrift; 1891. 28: 953–956. Available from: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/institut/veroeffentlichungen-von-paul-ehrlich/1886-1896/1891-wirkung-methylenblau-malaria.pdf?__blob=publicationFile&v=2
- Maitland C. *Methylene blue in malarial fever*. *Br Med J* [Internet]. 1900;532–3. Available from: https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2016/01/Maitland_CB_1900_p532-533.pdf
- Meissner PE, Mandi G, Coulibaly B, Witte S, Tapsoba T, Mansmann U, et al. *Methylene blue for malaria in Africa: results from a dose-finding study in combination with chloroquine*. *Malar J*. 2006 Oct;5:84.
- Williams KJ. *The introduction of "chemotherapy" using arsphenamine - the first magic bullet*. *J R Soc Med*. 2009 Aug;102(8):343–8.
- Marchoux E. *Les traitements du paludisme*. 1933.

27. Gachelin G, Garner P, Ferroni E, Tröhler U, Chalmers I. Evaluating Cinchona bark and quinine for treating and preventing malaria. *J R Soc Med.* 2017 Jan;110(1):31–40.
28. Ламбрев, И. Крушков И. Фармакотерапевтичен справочник. 6th ed. София: Медицинско издателство APCO; 2006. 570–572 p.
29. МЗ. Фармако-терапевтично ръководство по медицинска паразитология (патологията в областта на специалността е включена в КП № 99 (А и Б), № 102). София; 2019.
30. МЗ. КП № 99 Диагностика и лечение на инфекциозни и паразитни заболявания, предавани чрез ухапване от членестоноги. 1. при лица над 18 години, Наредба № 9 от 2019 г. [Internet]. 2019. Available from: https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2022/02/03/naredba-izmdop-naredba9-2019-paket-zdravni-dejnosti-garantirani-nzok.pdf
31. Chloroquine phosphate 250 mg tabl. ATC: P01BA01 - SmPC [Internet]. 2022. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5490/smpc#gref>
32. Artesunate 25mg+Mefloquine (as hydrochloride) 50 mg Tablets, ATC: P01BC02 - SmPC [Internet]. 2018. Available from: <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/MA078part4v2.pdf>
33. Atovaquone/Proguanil Hydrochloride 250 mg/100 mg film-coated tablets, ATC: P01BB51 - SmPC [Internet]. 2019. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9902/smpc#gref>
34. Quinine Sulfate 200mg Tablets, ATC: P01BC01 - SmPC [Internet]. 2022. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/14319/smpc#gref>
35. Artesunate for Injection (60 mg/ powder + 1 ml of 5% sodium bicarbonate), ATC: P01BE03 -SmPC [Internet]. 2011. Available from: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-01-24/SmPC_Artesun.pdf
36. Artesiane (Artemether Injection 80mg/ml), ATC: P01BE02 - SmPC [Internet]. 2020. Available from: <https://www.dafrapharma.com/wp-content/uploads/2021/06/smpc-artesiane-inject.pdf>
37. S-QUIN (Quinine Dihydrochloride Intravenous Infusion BP 600 mg/2 ml), ATC: P01BC01 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.tmda.go.tz/uploads/1678369198-T20H0288SmPCv1.pdf>
38. Casals-Pascual C, Idro R, Picot S, Roberts DJ, Newton CRJC. Can erythropoietin be used to prevent brain damage in cerebral malaria? *Trends Parasitol* [Internet]. 2009 Jan;25(1):30–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471492208002651>
39. TEAM W. World Health Organization Model List of Essential Medicines [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

✉ **Адрес за кореспонденция:**
маг. фарм. Александър Златанов
Факултет по обществено здраве
„Проф. д-р Ц. Воденичаров, дмн“
Медицински университет – София
ул. „Бяло море“ 8
София, 1527
e-mail: al.zlatanov@gmail.com

ORCID: 0009-0002-6547-1797