

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра фармацевтичної ботаніки та фармакогнозії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
спеціалізація 226.01 Фармація
на тему:
**ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
ГОСТРИХ ФОРМ ЛЕЙКОЗІВ**

Виконала: студентка 6 курсу, 2 групи
медико-фармацевтичного факультету,
спеціальності «Фармація, промислова фармація»,
заочна форма здобуття вищої освіти
ШЛАПАК Дар'я Андріївна

Керівник:
асистент кафедри фармацевтичної ботаніки та
фармакогнозії, PhD МАТУЩАК Марта Романівна

Рецензенти:
- професор кафедри фармацевтичної ботаніки та
фармакогнозії, д.мед.н. ЗАХАРЧУК Олександр
Іванович
- доцент кафедри медичної біології та генетики,
к.мед.н. КРИВЧАНСЬКА Мар'яна Іванівна

Допущено до захисту:

Протокол № ____ від _____

Завідувач кафедри _____ професор Олександр Захарчук

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ I ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОМОПОГИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРІ ФОРМИ ЛЕЙКОЗІВ	7
1.1. Характеристика гострих лейкозів – питання етіології, патогенезу та симптоматичних проявів патології	7
1.2. Аналіз сучасних методів лікування гострих лейкозів в Україні та закордоном	12
ВИСНОВКИ ДО ПЕРШОГО РОЗДІЛУ	19
РОЗДІЛ II АНАЛІЗ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЛЕЙКОЗІВ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ГОСТРИХ ФОРМ ЛЕЙКОЗІВ	21
2.1. Результати аналізу епідеміології лейкозів у різних регіонах світу	21
2.2. Ретроспективний аналіз епідеміологічного профілю України по лейкозах	29
2.3. Аналіз асортименту протипухлинних препаратів, які використовуються у хіміотерапії гострих форм лейкозів в Україні	34
2.4. Оцінка раціональності застосування різних схем хіміотерапії у лікуванні гострих форм лейкозів високого та стандартного ризику	37
ВИСНОВКИ ДО ДРУГОГО РОЗДІЛУ	43
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	49

Перелік умовних скорочень

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЛЛ – гострий лімфобластний лейкоз

ГМЛ – гострий мієлоїдний лейкоз

ЄС – Європейський Союз

КМУ – Кабінет Міністрів України

ЗОЗ – заклади охорони здоров'я

ЛЗ – лікарський засіб

МНН – міжнародна непатентована назва

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ОЗ – охорона здоров'я

ОЛЗ – основні лікарські засоби

ПМГ – Пакет медичних гарантій

СОЗ – система охорони здоров'я

ХТ – хіміотерапія

ASCO – American Society of Clinical Oncology

IACR – International agency for cancer research

NCI – National Cancer Institute

ВСТУП

Актуальність теми. Гострі форми лейкозів є однією з найскладніших проблем сучасної онкогематології, оскільки характеризуються високою агресивністю перебігу, значною частотою ускладнень, потребою в тривалому та багатоетапному лікуванні, а також суттєвим рівнем смертності [1]. Лікування гострих лейкозів базується на застосуванні інтенсивних протоколів поліхіміотерапії, таргетних препаратів, імунотерапевтичних засобів, а також підтримувальної та супровідної фармакотерапії, що значно підвищує загальну вартість лікування одного пацієнта.

Впровадження інноваційних лікарських засобів (ЛЗ), з одного боку, дозволяє покращити показники виживаності та якості життя хворих, проте, з іншого боку, супроводжується стрімким зростанням витрат як для системи охорони здоров'я (СОЗ), так і для самих пацієнтів. В умовах обмеженого фінансування, необхідності раціонального розподілу бюджетних ресурсів та забезпечення доступності ефективного лікування особливої ваги набуває фармакоекономічна оцінка різних схем фармакотерапії гострих лейкозів [2].

Фармакоекономічні дослідження дозволяють комплексно оцінити не лише клінічну ефективність ЛЗ, а й економічну доцільність їх застосування, визначити оптимальне співвідношення між витратами та отриманими клінічними результатами [3]. Це є важливим підґрунтям для прийняття управлінських рішень щодо формування протоколів лікування, переліків відшкодування лікарських засобів, а також удосконалення фармацевтичного забезпечення пацієнтів з гострими формами лейкозів. Таким чином, проведення фармакоекономічних досліджень у даному напрямі є актуальним та соціально значущим завданням.

Мета дослідження полягає у проведенні фармакоекономічної оцінки фармакотерапії гострих форм лейкозів задля визначення найбільш економічно доцільних та клінічно ефективних схем лікування.

Завдання дослідження. Відповідно до поставленої мети у магістерській роботі необхідно вирішити такі завдання:

- здійснити ретроспективний аналіз епідеміологічних особливостей гострих форм лейкозів;
- узагальнити сучасні підходи та стандарти фармакотерапії гострих лейкозів відповідно до вітчизняних і міжнародних клінічних рекомендацій;
- дослідити асортимент лікарських засобів, що застосовуються у фармакотерапії гострих форм лейкозів, та їх фармакологічні характеристики;
- провести аналіз прямих витрат на медикаментозне лікування гострих форм лейкозів з урахуванням різних схем терапії;
- здійснити клініко-економічну оцінку використання альтернативних схем хіміотерапії гострих різних форм лейкозів
- порівняти отримані фармакоекономічні показники та визначити найбільш економічно доцільні варіанти лікування;
- сформулювати практичні рекомендації щодо оптимізації фармакотерапії гострих форм лейкозів з позицій клінічної ефективності та економічної обґрунтованості.

Об'єктом дослідження стала організація надання медичної та фармацевтичної допомоги хворим на гострі форми лейкозів в Україні.

Предмет дослідження: фармакоекономічні показники ефективності та вартості застосування лікарських засобів і схем лікування гострих форм лейкозів.

Методи дослідження: системно-аналітичний та порівняльний аналіз наукових джерел; ретроспективний аналіз епідеміологічних показників; клініко-економічні методи (аналіз витрат, структури витрат та доступності); статистичні методи обробки даних; графічні та табличні методи узагальнення результатів.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження можуть бути використані у практичній діяльності закладів охорони здоров'я та аптечних установ для оптимізації вибору схем фармакотерапії гострих форм

лейкозів, підвищення економічної обґрунтованості прийняття управлінських рішень у сфері охорони здоров'я, плануванні державних закупівель лікарських засобів, а також у навчальному процесі при підготовці фахівців фармацевтичного та медичного профілю.

Елементи наукових досліджень. Елементи наукової новизни полягають у комплексному фармакоекономічному аналізі сучасних схем фармакотерапії гострих форм лейкозів з урахуванням їх клінічної ефективності та витрат, що дозволяє обґрунтувати доцільність застосування найбільш ефективних і економічно раціональних варіантів лікування.

РОЗДІЛ І

ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОМОПОГИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИ ФОРМИ ЛЕЙКОЗІВ

1.1 Характеристика гострих лейкозів – питання етіології, патогенезу та симптоматичних проявів патології

В останні десятиліття в онкогематології досягнуто значних успіхів, оскільки принципово змінилися підходи в лікуванні, покращився прогноз для хворих на гострі лейкози, збільшилася кількість і тривалість ремісій, доведена можливість лікування пухлинних захворювань крові [4]. Основні досягнення в цій галузі пов'язані з використанням інтенсивної хіміотерапії, спрямованої на повну ерадикацію пухлинного клону, запобігання важких інфекційних ускладнень [5, 6], а також зменшення частоти метаболічних і структурних порушень в органах, що значно знижують якість життя хворих як під час проведення терапії, так і у віддаленому періоді лікування [5, 6].

У сучасній медичній практиці для оцінки ефективності протипухлинної терапії, толерантності хворого до лікування і виживання, величезне прогностичне значення має дослідження якості життя, засноване на його суб'єктивному сприйнятті [7]. За даними National Cancer Institute (NCI) та American Society of Clinical Oncology (ASCO), якість життя є другим за значимістю критерієм оцінки результатів пухлинної відповіді [8, 9].

Гострий лейкоз – це агресивне онкологічне захворювання крові та кісткового мозку, при якому незрілі лейкоцити (бласти) швидко накопичуються, витісняючи здорові клітини, що вимагає термінового лікування та зазвичай класифікується як гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) (вражає лімфоїдні клітини) або гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) (вражає мієлоїдні клітини). Симптоми з'являються швидко та можуть включати втому, лихоманку, легке утворення синців, інфекції та біль у кістках, тоді як лікування

спрямоване на індукцію ремісії за допомогою хіміотерапії, іноді з подальшою трансплантацією стовбурових клітин, причому показники виживання значно варіюють залежно від типу та віку [6, 7].

Розрізняють такі види гострого лейкозу:

- гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ): вражає лімфоїдні стовбурові клітини, поширений у дітей, але також і у дорослих;
- гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ): вражає мієлоїдні стовбурові клітини, частіше зустрічається у людей похилого віку [6, 10].

ГМЛ – це гетерогенна група ракових захворювань крові, що виникають внаслідок клональної експансії мієлоїдних гемопоетичних попередників у кістковому мозку. У периферичній крові спостерігаються не лише циркулюючі лейкемічні клітини (також звані бластами), але й гранулоцитопенія, анемія та тромбоцитопенія, оскільки проліферуючі лейкемічні клітини перешкоджають нормальному гемопоезу [10].

Удосконалення хіміотерапевтичних і трансплантаційних технологій дозволяє збільшувати ефективність програм лікування, проте необхідно визнати, що подальше збільшення доз цитостатичних препаратів та інтенсивності їх застосування не дозволяють досягти найшвидшої ерадикації пухлинних клітин. На певному етапі настає межа біологічної переносимості лікування. Ці факти змушують шукати альтернативні шляхи на проліферативну активність лейкозних клітин і переглядати принципи лікування [6, 11, 12].

Медико-соціальна значущість хвороби також полягає ще й у тому, що вартість лікування зростає швидшими темпами, ніж його ефективність. Терапія гострих лейкозів триває від півроку до двох із половиною років. Показники якості життя пацієнтів знижено навіть у період ремісії хвороби [8, 9].

Лейкоз характеризується аплазією та метаплазією клітин, метастазуванням та виникненням вогнищ позакістковомозкового кровотворення. Патогенез гострих лейкозів асоціюється з впливом на організм

різних стрес-факторів: біологічних (експансія пухлинного клону та інфекційних агентів); хімічних (вплив цитостатичних, протимікробних препаратів та ін.); гіпоксії (анемічної та тканинної); психоемоційних [13, 14].

Типовою тріадою ознак розвитку гострого лейкозу є наявність лейкоцитозу, поява значної кількості бластних клітин та лейкемічний провал, що у лейкоцитарній формулі (90%) при загальному аналізі периферичної крові проявляється присутністю бластів та зрілих клітин, проте без ознак проміжних стадій розвитку. Також характерною рисою всіх типів гострого лейкозу є тромбоцитопенія до 15-30 г/л [1].

У процесі розвитку гострих форм лейкозів умовно можна визначити шість стадій (табл. 1.1):

1. початкова
2. перший гострий або первинно-активний період (розгорнутий за клінічними проявами);
3. повна або часткова ремісія;
4. рецидив;
5. одужання;
6. термінальна (кінцева).

Проаналізувавши широкий спектр проявів лейкозів, можна виділити п'ять основних синдромів: інтоксикаційний, анемічний, геморагічний, інфекційний, виразково-некротичний (табл. 1.2). Окрім них, зустрічаються лімфопроліферативний і гіперпластичний синдроми, гепатоспленомегалія, кістково-суглобовий синдром, ураження шкіри та мозкових оболонок (нейролейкоз), внутрішніх органів, зниження ваги тіла, гарячка, гіпергідроз, млявість та ін. [1].

На початку захворювання у хворих спостерігається загальна слабкість, підвищена втомлюваність, болі в кістках, м'язах, суглобах із незначним збільшенням лімфатичних вузлів, поодинокими синцями, появу яких пов'язують із травмами. Хворі скаржаться на стійкий головний біль, повторювану блювоту, дратівливість, млявість.

Класифікація стадій розвитку гострого лейкозу

Назва стадії	Характеристика стадії
<i>Початкова</i>	Ця стадія триває від кількох місяців до кількох років. Складність своєчасної діагностики та постановки діагнозу полягає у відсутності патогномонічних проявів захворювання. Тому у хворих з невизначеним діагнозом і проявами гематологічних порушень (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія та ін.) обов'язковим є проведення повного аналізу крові та стеральної пункції. Перші прояви захворювання мають загальний характер (анемія, лейкопенія або лейкоцитоз, інколи – тромбоцитопенія, слабкість, зниження апетиту, пітливість, нездужання, підвищення температури тіла, біль у суглобах, катаральні прояви, поява незначних крововиливів після дрібних травм тощо).
<i>Перший гострий період (розгорнутий за клінічними проявами)</i>	Охоплює час від початку проявів перших клінічних ознак лейкозу, встановлення діагнозу та його підтвердження, початку лікування до появи клініко-гематологічних ефектів від проведеної ХТ. Розвиваються найбільш типові клінічні ознаки гострого лейкозу: анемічний, геморагічний, інфекційний та виразково-некротичний синдром, а також інші ознаки та ускладнення з боку різних органів і систем організму.
<i>Повна або часткова ремісія</i>	Спостерігається нівелювання клініко-гематологічних проявів захворювання завдяки проведеній хіміотерапії. При повній ремісії характерним є відсутність клінічних проявів захворювання та позакістковомозкових лейкозних інфільтратів, кількість бластних клітин у кістковому мозку не перевищує 5%, лімфоїдних клітин – менше 30%. У клінічному аналізі крові лейкозні клітини відсутні, кількість тромбоцитів – більш ніж $100 \times 10^9/\text{л}$, а кількість лейкоцитів становить більше $3 \times 10^9/\text{л}$ та має тенденцію до збільшення. Повна ремісія триває 5 років і більше та її називають терміном «одужання». Часткова ремісія характеризується значним клініко-гематологічним покращанням стану хворого, проте в мієлограмі зберігається до 20% бластних клітин, тому у більшості випадків вона призводить до рецидиву захворювання.
<i>Рецидив</i>	Після повної або часткової ремісії відбувається відновлення активної стадії лейкозу. Це відбувається внаслідок неефективності підтримувальної та протирецидивної терапії, яку хворі отримують на стадії ремісії. Щодо прогностичних даних то кожний наступний рецидив має більш загрозливий характер, ніж попередній.
<i>Одужання</i>	Відсутність будь-яких проявів захворювання від 5 і більше років спостереження.
<i>Термінальний (кінцевий)</i>	Повна відсутність терапевтичного контролю над розвитком патологічного процесу, спостерігаються ознаки тотального пригнічення нормального кровотворення. Хворі страждають від тяжких проявів зниження місцевого і загального імунітету та виразково-некротичних уражень різних органів і систем організму.

Аналіз клінічних синдромів проявів розвитку гострого лейкозу

Інтоксикаційний синдром
Ознаки загальної інтоксикації організму проявляються у вигляді гіподинамії, астенізації, підвищення температури від субфебрильної до високої протягом тривалого часу, збільшення потовиділення, анорексії без значної втрати маси тіла. Ці прояви з'являються на ранньому етапі розвитку захворювання.
Анемічний синдром
Характеризується зниженням рівня гемоглобіну та еритроцитів. На тлі цього спостерігається блідість шкіри та слизових оболонок, швидка стомлюваність, порушення дихання, біль в ділянці серця, запаморочення.
Геморагічний синдром
В його основі лежить синдром дисемінованого внутрішньо-судинного згортання (тромбогеморагічний синдром), при якому відбувається вивільнення протеолітичних ферментів із лізосом пухлинних клітин. Саме тому у хворих спостерігається підвищена кровоточивість, крововиливи у різні органи, а також крововтрати, що чинять загрозу для життя. Найчастіше спостерігаються ясеневі, носові, маткові кровотечі, а також крововиливи на шкірі та слизових оболонках.
Інфекційний синдром
Спостерігається практично у 50% хворих на різні форми лейкозу. Приблизно у 25-30% хворих унаслідок лейкемічної інфільтрації розвивається лейкозна пневмонія або менінгіт. Досить часто діагностуються ангіни, інфекції сечостатевої сфери, абсцеси у місці ін'єкцій.
Виразково-некротичний синдром
Виникає через нездатність імунної системи до боротьби з інфекційними збудниками та руйнування тканин бластними клітинами. Зумовлений глибокою нейтропенією та лейкемічною інфільтрацією та проявляється стоматитами, гінгівітами, тонзилітами, некротизуючим ентероколітом та виразками в шлунково-кишковому тракті.

Загрозливим для життя хворого ускладненням гострого лейкозу є нейрорлейкемія. Відбувається утворення метастазів в оболонках головного та спинного мозку, а також ураження периферичних нервів з розвитком лейкозного менінгоенцефаліту [1].

Практично в усіх випадках розвитку гострого лейкозу прогноз є несприятливим. Основними причинами смерті хворих на гострі форми лейкозу є великі крововиливи у мозок, пневмонії, прогресуюча серцево-судинна недостатність [15].

Таким чином, дослідження фармакотерапії та якості життя хворих на гострі лейкози на різних етапах захворювання свідчить про значні зміни у фізичній, психологічній, соціальній сферах життєдіяльності, що потребує розробки та впровадження індивідуальних програм для хворого, а саме: соціальної, психологічної і медичної.

1.2 Аналіз сучасних методів лікування гострих лейкозів в Україні та закордоном

Гострі форми лейкози являють собою групу гематологічних злоякісних новоутворень зі швидким прогресуванням та високою летальністю, які характеризуються неконтрольованою проліферацією незрілих гемопоетичних клітин [1, 2, 4]. Незважаючи на досягнення в діагностиці та клінічному лікуванні, традиційна хіміотерапія залишається основним терапевтичним методом лікування цих захворювань.

Забезпечення ефективної ХТ гострих лейкозів полягає у дотриманні тривалості та інтенсивності терапії впродовж усього перебігу захворювання; чіткому дозуванні; комбінації цитостатичних ЛЗ відповідно до вимог протоколів лікування та з урахуванням фаз мітотичного циклу лейкозних клітин; дотриманні циклічності в застосуванні ПП; своєчасній корекції побічних дій та ускладнень від призначень цитостатиків [16, 17].

Фармакотерапія гострих форм лейкозів базується на комплексі заходів: ХТ, симптоматична, замісна, паліативна та променева терапію, а також трансплантація кісткового мозку. ХТ включає декілька етапів:

- індукція ремісії, що спрямована на максимальне зниження кількості лейкозних клітин (інтенсивні курси поліхіміотерапії протягом 4-6 тижнів);
- консолідація (застосування в період ремісії двох-трьох курсів інтенсивної терапії за схемами, що використовувалися для індукції повної ремісії) або інтенсифікація ремісії (використання більш активних, з

терапевтичного погляду, схем хіміотерапії) та санація мозкових оболонок (краніоспінальне опромінювання та інтралюмбальне введення цитостатиків);

- підтримувальна або протирецидивна терапія (використання 3-6-тижневих курсів монокіміотерапії протягом усього періоду ремісії під контролем гематологічних показників);
- реіндукція ремісії (досягається завдяки застосуванню коротких курсів інтенсивної поліхіміотерапії в період ремісії) [1, 16, 17].

У лікуванні лейкозів використовуються глюкокортикостероїди (ГКС) і ПП з груп L01B – Антиметаболіти (метотрексат, меркаптопурин, тіогуанін, цитарабін, флударабін), L01C – Рослинні алкалоїди та інші природні сполуки (вінкристин, вінбластин, етопозид), L01A – Алкілувальні засоби (циклофосфамід, гексафосфамід, хлорамбуцил, Пафенцил), L01AD – Похідні нітросечовини, L01D –Протипухлинні антибіотики та споріднені сполуки (даунорубіцин, доксорубіцин), L01X – Інші протипухлинні засоби (аспарагіназа, мітоксантрон, амсакрин) [1, 16, 17].

В онкогематології більшість сучасних протоколів лікування гострих лейкозів базуються на проведенні інтенсивної ХТ з метою максимального знищення пулу лейкемічних клітин та інтенсивній профілактиці нейролейкемії. У табл. 1.3 наведені результати аналізу протоколів надання МД хворим на гострі нелімфоїдні лейкози, що застосовуються у різних країнах світу [1, 16, 17].

В Україні лікування хворих на лейкози здійснюється за Стандартом медичної допомоги «Гострий мієлоїдний лейкоз», що затверджений наказом МОЗ України № 1873 від 30.10.2023, Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний лімфоїдний лейкоз», затверджений наказом МОЗ України від 09.09.2022 № 1635 і наказом МОЗ України від 20. 07. 2005 р. № 364 за спеціальністю «Дитяча гематологія» (зі змінами відповідно до Наказу МОЗ України від 23.07.2010 р. № 617). Тактика лікування хворих на ГЛЛ та ГМЛ у дорослих полягає в індукції ремісії, консолідації, підтримувальної терапії та профілактиці нейролейкемії

[16, 17]. У схемах ХТ В-ГЛЛ високого ризику і Т-ГЛЛ використовується 14 найменувань ЛЗ (табл. 1.4). У лікуванні різних варіантів ГМЛ (за винятком гострої промієлоцитарної лейкемії) рекомендовано використовувати 7 найменувань ПП: ідарубіцин або мітоксантрон, даунарубіцин, цитарабін, філграстим, етопозид, флударабін.

Однак, використовувані схеми хіміотерапії часто пов'язані із серйозними побічними ефектами, причому токсичність є однією з головних перешкод у лікуванні. У багатьох пацієнтів розвиваються тяжкі ускладнення внаслідок хіміотерапії, що може поставити під загрозу безперервність лікування та, в більш екстремальних випадках, призвести до смерті [10]. Саме тому виникає необхідність у проведенні терапії прикриття, що включає трансфузійну замісну терапію, дезінтоксикаційне лікування, імунотерапію, лікування інфекційних ускладнень, профілактику та лікування нейролейкемії.

Трансфузійна терапія припускає замісне переливання відсутніх компонентів крові. При прогресивному зниженні вмісту гемоглобіну ($Hb < 70$ г/л.) показані переливання еритроцитарної маси, при зниженні тромбоцитів нижче 20×10^9 – трансфузії концентрату тромбоцитів, а при геморагічному синдромі використовують амінокапронову кислоту, етамзилат натрію, адроксон та ін. [16, 17].

Дезінтоксикаційна та інфузійна терапії знижують концентрацію токсичних речовин у плазмі, а форсований діурез забезпечує їх виведення з організму. Відповідно до вимог вітчизняних протоколів лікуванні ГЛЛ і ГМЛ на різних етапах ХТ використовуються кристалоїди, розчини 5% глюкози та 0,9% NaCl, а також гіперосмолярні препарати (сорбітол, натрію лактат, NaCl, $CaCl_2$, KCl, $MgCl_2$) [1].

Таблиця 1.3

Характеристика міжнародних протоколів лікування хворих на гострі нелімфоїдні лейкози

Назва протоколу лікування або організації її розробника (країна)	Схеми хіміотерапії		
	Індукція ремісії	Консолідація ремісії	Підтримувальна терапія
CALGB (США)	«7+3» – 1 курс	Інтенсифіковані схеми з цитарабіном/Цитозаром – 4 курса	«5+2» – 4 курса
TAD/HAM (Німеччина)	TAD – 1 курс HAM – 1 курс, який починають із 21 дня після закінчення курсу TAD	TAD - 1 курс SHAM - 1 курс (може не призначатися у разі проведення протирецедивної терапії)	«5+2», «5+циклофосфамід», «5+6 – МП» (протягом 3-х років)
MRC10 AML (Великобританія)	ADE – 2 курса або TAD – 2 курса	MACE - 1 курс MidAC -1 курс	Не здійснюється
ALSG (Австралія)	Перший варіант лікування		
	«7+3+7» – 1-2 курса	«5+2+5» - 2 курса	«5+6 – тіогуанін» (2 роки)
	Другий варіант лікування		
	HidAC 3+7 - 1-2 курса	«5+2+5» - 2 курса	«5+6 – тіогуанін» (2 роки)

Таблиця 1.4

Фармакоаналітична оцінка протоколів лікування гострих форм лейкозів

Етапи проведення ХТ хворих за протоколом лікування						
Індукція ремісії	Рання консолідація ремісії	Рання консолідація	Редукція ремісії	Пізня консолідація ремісії	Пізня консолідація	Підтримка ремісії
1	2	3	4	5	6	7
В-ГЛЛ: групи хворих стандартного ризику						
<i>1-а фаза:</i> Вінкристин Даунорубіцин Преднізолон Аспарагіназа (Пегаспаргаза) Метотрексат <i>2-а фаза:</i> Циклофосфамід Цитарабін Меркаптопурин Метотрексат	Метотрексат Аспарагіназа Меркаптопурин	Цитарабін Етопозид Метотрексат Дексаметазон	<i>1-а фаза:</i> Вінкристин Доксорубіцин Преднізолон Профілактика нейролейкемії* <i>2-а фаза:</i> Циклофосфамід Цитарабін Тіагуанін	<i>HD-Mtx+Asp:</i> Метотрексат Аспарагіназа Меркаптопурин Профілактика нейролейкемії*	<i>Vp+Ara-C:</i> Цитарабін Етопозид <i>6-MP+Mtx:</i> Меркаптопурин Метотрексат	<i>Варіант А:</i> Меркаптопурин Метотрексат Профілактика нейролейкемії* <i>Варіант В (див. вар. А і додатково):</i> 1-й курс (Циклофосфамін Цитарабін-Crh+MD- Ara-C). 2-й курс (Vp+Ara-C) та 3-й курс (HD-Mtx+Asp)

1	2	3	4	5	6	7
В-ГЛЛ: групи високого ризику, протокол 05/93 BMFT						
<i>1-а фаза:</i> Вінкристин Даунорубіцин Преднізолон Аспарагіназа (Пегаспаргаза) Метотрексат <i>2-а фаза (НАМ):</i> Цитарабін Мітоксантрон	<i>HD-Mtx+Asp:</i> Метотрексат Аспарагіназа Меркаптопурин	<i>Cph+MD-Ara-C:</i> Циклофосфамід н Цитарабін <i>Профілактика нейрорлейкемії*</i>	<i>1-а фаза:</i> Вінкристин Доксорубіцин Преднізолон <i>Профілактика нейрорлейкемії*</i> <i>2-а фаза:</i> Циклофосфамід Цитарабін Тіагуанін	<i>НАМ:</i> Цитарабін Мітоксантрон	<i>HD-Mtx+Asp:</i> Метотрексат Аспарагіназа Меркаптопурин <i>Cph+MD-Ara-C:</i> Циклофосфамід Цитарабін <i>Ip+Ara-C:</i> Цитарабін Етопозид <i>6-MP+Mtx:</i> Меркаптопурин Метотрексат	Схеми, як у хворих стандартної групи ризику (варіант А або В)
Т-ГЛЛ						
<i>1-а фаза:</i> Вінкристин Даунорубіцин Преднізолон Аспарагіназа (Пегаспаргаза) Метотрексат <i>2-а фаза:</i>	<i>НАМ:</i> Цитарабін Мітоксантрон	<i>HD-Mtx+Asp:</i> Метотрексат Аспарагіназа Меркаптопурин	<i>1-а фаза:</i> Вінкристин Доксорубіцин Преднізолон <i>Профілактика нейрорлейкемії*</i> <i>2-а фаза:</i> Циклофосфамід	–	<i>Cph+MD-Ara-C:</i> Циклофосфамід Цитарабін <i>Профілактика нейрорлейкемії*</i> <i>Ip+Ara-C:</i> Цитарабін Етопозид	Схеми, як у хворих стандартної групи ризику (варіант А або В)

1	2	3	4	5	6	7
Циклофосфамід Цитарабін Меркаптопурин Профілактика нейролейкемії*			Цитарабін Тіагуанін		Профілактика нейролейкемії* 6-MP+Mtx: Меркаптопурин Метотрексат	
ГМЛ						
Усі варіанти ГМЛ за винятком гострої промієлоцитарної лейкемії						
«7+3»: Ідарубіцин/ мітоксантрон Даунарубіцин Цитарабін Філгастим** Етопозид***	При ремісії проводять її консолідацію (4 курси цитарабіну у високих дозах – 3000 мг/кв.м). Філгастим призначають хворим похилого віку (після курсу ХТ), а також тим, у кого розвинулись інфекційні ускладнення. Якщо ремісія відсутня , після курсів консолідації призначають ще 4 курси за схемою «5+1» (Даунорубіцин–цитарабін).					
Гостра промієлоцитарна лейкемія						
Даунарубіцин Ідарубіцин Третиноїн	Хворим з низької та проміжної групи ризику призначають 2-3 курси антрацикліновмісної ХТ. Для групи високого ризику доцільним є призначення курсу з проміжними дозами цитарабіну (1 г/кв.м).					Третиноїн Меркаптопурин Метотрексат

Примітка: * – Профілактика нейролейкемії у хворих здійснюється з використанням схеми: метотрексат – цитарабін – дексаметазон;

** – У разі відсутності ремісії у хворих після проведення першого курсу індукції;

*** – Застосовують у хворих з підтипами М4 та М5.

Для профілактики інфекційних уражень різної етіології призначаються комбіновані схеми, які містять антибіотики широкого спектра дії (цефалоспорини, аміноглікозиди, карбопенени, фторхінолони, макроліди, цефалоспорини, аміноглікозиди та напівсинтетичні пеніциліни) доведено упродовж 5-7 днів. Протоколами лікуванні гострих лейкозів також рекомендовано застосування таких препаратів, як меропенем, іміпенем, циластатин натрію, ертапенем, дорипенем, фосфоміцин, неоміцин, колістин, ципрофлоксацин і протигрибкові засоби (флуконазол, ітраконазол, каспофунгін, посаконазол, вориконазол, амфотерицин). При профілактиці та лікуванні вірусних ускладнень хворим призначають ацикловір і відарабін [1, 16, 17]. Під час проведення ХТ повинен дотримуватися строгий санітарно-гігієнічний режим та передбачається повна ізоляція пацієнтів у спеціальних асептичних палатах.

Важлива роль у проведенні ХТ хворих на гострий лейкоз приділяється антиеметичній (тропісетрон, ондансетрон, апрепітант) і седативній терапії. Ці види терапій у хворих на ГЛЛ застосовуються на етапі проведення індукції ремісії 2-ої фази (В-ГЛЛ, високий ризик), ранньої консолідації ремісії (В-ГЛЛ, стандартний і високий ризику), підтримання ремісії – супроводжувальна терапія (В-ГЛЛ, стандартний ризик), ранньої консолідації (Т-ГЛЛ), підтримувальної терапії (резистентні форми ГЛЛ або його рецидивів) [1, 16, 17].

Зіткнувшись з цією складною ситуацією, у світі докладаються зусилля з пошуку більш ефективних та безпечних методів лікування, таких як цільові препарати, які обіцяють більш персоналізований та менш агресивний вплив [18].

ВИСНОВКИ ДО ПЕРШОГО РОЗДІЛУ

1. Узагальнено сучасні наукові уявлення щодо гострих лейкозів як тяжкої групи онкогематологічних захворювань, що характеризуються злоякісною трансформацією клітин кровотворної системи, швидким прогресуванням та високим ризиком ускладнень.

2. Проаналізовано основні етіологічні чинники розвитку гострих лейкозів, серед яких провідну роль відіграють генетичні мутації, вплив іонізуючого випромінювання, хімічних агентів та інших несприятливих факторів навколишнього середовища.

3. Розглянуто патогенетичні механізми захворювання, що полягають у порушенні процесів проліферації, диференціації та апоптозу гемопоетичних клітин, що призводить до накопичення бластних форм у кістковому мозку та периферичній крові.

4. Встановлено, що клінічна картина гострих лейкозів є поліморфною і включає анемічний, геморагічний, інфекційно-токсичний та гіперпластичний синдроми, які суттєво погіршують якість життя пацієнтів і потребують комплексного медичного підходу.

5. Окрему увагу приділено аналізу сучасних методів лікування гострих лейкозів в Україні та за кордоном.

6. Визначено, що базою терапії є інтенсивна поліхіміотерапія, яка доповнюється таргетною терапією, імунотерапією, трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин та сучасними методами супровідного лікування.

7. Доведено, що впровадження міжнародних клінічних протоколів, персоналізованого підходу до лікування та сучасного фармацевтичного забезпечення значно підвищує показники виживаності та частоту досягнення ремісії.

Таким чином, результати розділу I підтверджують актуальність проблеми гострих лейкозів та необхідність подальшого вдосконалення організації медичної допомоги і фармацевтичного забезпечення хворих, що є важливою передумовою для підвищення ефективності лікування та зниження летальності.

РОЗДІЛ II

АНАЛІЗ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЛЕЙКОЗІВ ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ГОСТРИХ ФОРМ ЛЕЙКОЗІВ

2.1 Результати аналізу епідеміології лейкозів у різних регіонах світу

Фармакоекономічні дослідження раціональності використання обмежених ресурсів охорони здоров'я (ОЗ) ґрунтується на результатах комплексних досліджень, серед яких епідеміологічні займають особливе місце [19, 20, 21]. Зміни показників захворюваності, поширеності та смертності населення від різних патологій дозволяють корегувати обсяги фінансування державних програм та проєктів, які реалізуються в національних системах ОЗ. Таким чином, епідеміологічні дослідження формують науково-обґрунтовану платформу для проведення не лише прикладних досліджень, а й дозволяють ефективно розподілити кошти у системах ОЗ, що спрямовуються на реалізацію основних цілей державної політики у суспільстві. Враховуючи наукове та прикладне значення епідеміологічних даних по онкологічним патологіям у світі та в країнах, питання формування та оновлення відповідних статистичних баз є важливим та має медико-соціальне значення. Враховуючи вищесказане одним із напрямків наших досліджень стало проведення аналізу епідеміологічних показників по лейкозах в світі та в Україні.

Мета дослідження полягала у визначенні основних тенденцій змін показників епідеміології лейкозів в різних регіонах світу та в Україні.

Об'єктом досліджень стали дані, які представлені на офіційному сайті «International agency for cancer research» (IACR). Це світова організація, яка займається координацією зусиль світової спільноти у питаннях боротьби з онкологічними патологіями во всьому світу [22]. Одним із основних напрямків роботи цієї впливової організації є збір та аналіз статистичних даних з епідеміології онкологічних патологій різної локалізації по країнах світу за широким спектром параметрів й індикативних показників. Слід зазначити, що

статистична база IACR інтегрована з відповідними даними, що представлені на офіційному сайті WHO. Крім цього, вони постійно оновлюються у відповідності до даних, які надають національні агенції з різних країн світу та представлені на сайті з використанням єдиного методологічного підходу. Таким чином, це дає можливість проведення порівняльного аналізу епідеміологічних даних по різних географічних зонах та країнах світу. Перелік показників, які досліджувались представлений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

**Епідеміологічні показники, які використовувалися в аналізі та
представлені на сайті IACR [22, 23, 24, 25, 26]**

Показник аналізу	Характеристика
Захворюваність населення на лейкози (оновлені дані на 2022 р.)	Базовий епідеміологічний показник, що використовується у прогнозуванні обсягів фінансування медичної допомоги та відповідного фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих. Розраховується в абсолютних (кількість хворих, що офіційно знаходяться на диспансерному обліку у спеціалізованих закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) та відносних на 100 тис. населення показниках).
Стандартизований показник захворюваності (оновлені дані на 2022 р.)	Показник захворюваності населення на онкологічні патології, який стандартизується у відповідності до статеві-вікової структури населення країни або іншої бази порівняння. Представлений у відносному значенні, що розрахований на 100 тис. населення та його статеві-вікової структури на певно визначений період часу.
Кумулятивний показник ризику захворіти на лейкоз протягом 0-74 років життя (оновлені дані станом на початок 2022 р.)	Показник, який визначає вірогідність (від 1,0 до 100%), що людина, яка мешкає на певній території за умов відсутності інших патологій може захворіти або вмерти (кумулятивний ризик вмерти) від зазначеної патології. Прогнозується за результатами аналізу динамічних рядів показників захворюваності або смертності, а також прогнозування впливу різних факторів на протікання відповідних патологій.

Для проведення аналізу нами були обрані наступні географічні зони ВООЗ: Північна Америка; Океанія; Європа; Латинська Америка; Азія; Африка. Результати обробки епідеміологічних показників, які представлені у таблиці 2.1. за вищезазначеними географічними зонами ВООЗ наведені у таблиці 2.2. У дослідженнях використовувалися, як відносні, так й абсолютні значення відповідних епідеміологічних показників. Крім цього, слід зазначити, що одним із об'єктивних обмежень у проведенні наших досліджень стала відсутність у базі IACR WHO відокремлених даних по різних формах лейкозів (гострі та хронічні). Ця характеристика притаманна практично всім статистичним базам, які

використовуються в аналізі епідеміології онкологічних патологій на макроекономічному рівні. Так, наприклад, в Національному канцер-реєстрі (НКР) Україні епідеміології лейкозів також здійснюється без урахування їх хронічних й гострих форм [27]. При цьому слід зазначити, що у структурі лейкозів, як вказувалось раніше, саме гострі форми протікання патологічних процесів злоякісної природи суттєво домінують [16, 20, 28, 29]. Особливу медико-соціальну актуальність гострі форми лейкозів мають у когорті хворих до 18 років. При цьому, як свідчать дані спеціальної літератури у разі вчасно проведеного лікування, що проводиться по оновлених клінічних протоколах, рівень 5-річної виживаності педіатричних хворих онкогематологічного профілю є значно вищим, ніж у групі хворих на хронічних лімфоїдний та міелоїдний лейкози [1, 21, 30, 31]. Більш детально зупинимось на аналізі епідеміологічних даних, які представлені у таблиці 2.2.

Найвищі значення кількості захворівших на різні форми лейкозів були характерні для країн, що представлені в Азіатському регіоні (227206 осіб), що обумовлено впливом факторів демографічного характеру. Як відомо, саме у цьому регіоні знаходяться країни-лідери за кількістю мешканців (Китай та Індія). На другій позиції з істотним відривом представлені країни Європи (107,7 тис. осіб), а на третій – Північної Америки (71,7 тис. осіб).

На рисунку 2.1. представлені результати структурного аналізу абсолютних значень кількості захворівших людей на різні форми лейкозу по географічних зонах ВООЗ. Звертає на себе увагу, що практично половина всіх захворівших людей на різні форми лейкозів представлені у країнах Азіатського регіону.

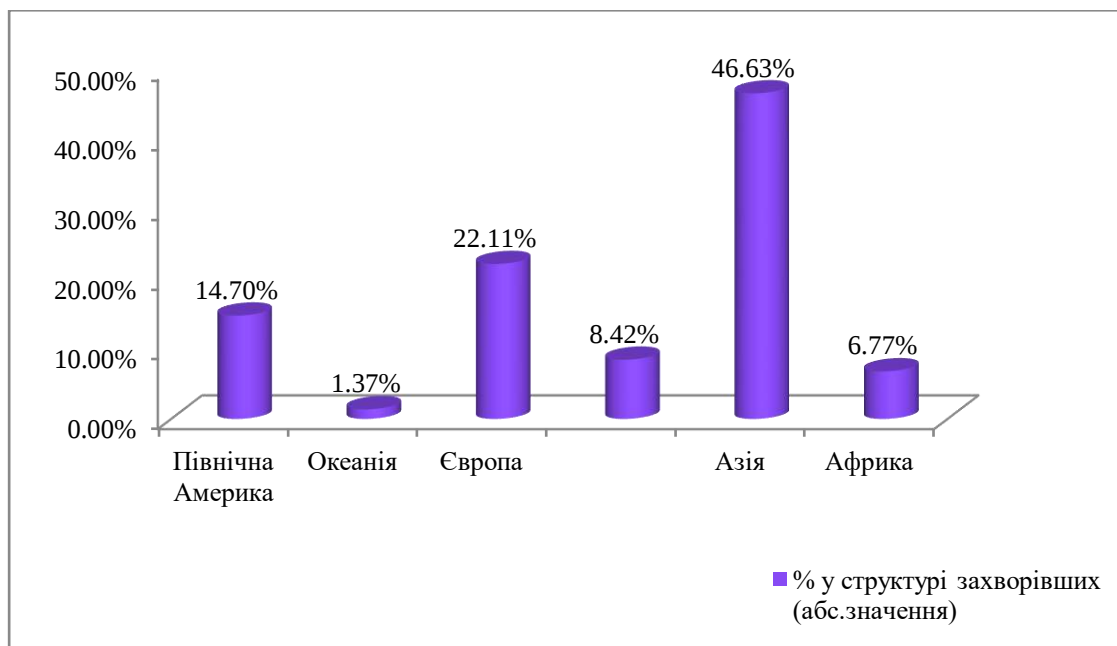


Рис. 2.1 Структурний аналіз даних IACR за показником абсолютної кількості захворілих на різні форми лейкозів у світі відповідно до географічних зон ВООЗ [23].

За результатами проведеного аналізу відносних показників захворюваності населення на різні форми лейкозів можна стверджувати про наступне. Безумовним лідером з показником 19,2 осіб на 100 тис. населення є країни Північної Америки, другу позицію займуть країни Океанії (15,2 особи на 100 тис. населення) а на третій – Європи (14,4 осіб на 100 тис. населення). Найнижче значення захворюваності населення на різні форми лейкозів, яке було характерне для країн Африки (2,4 особи на 100 тис. населення), можна пояснити низьким рівнем розвитку медичної статистики та діагностики цих онкогематологічних патологій. В цілому можна зробити висновок, що в абсолютних та відносних показниках захворюваності на лейкози по різних географічних зонах ВООЗ суттєво відрізняється.

Позиції лідерів за показником захворюваності, що стандартизований за віковою структурою населення країн та кумулятивним ризиком (%) захворіти упродовж 0-74 років життя з показниками 11,2 осіб на 100 тис. населення та 1,1% відповідно є країни Північної Америки. Послідовність представлення географічних регіонів (друга та треті позиції у рейтингу) така сама, як й у

випадку даних по захворюваності на лейкози, що розраховувалась на 100 тис. населення. Так, це країни, які представляють Океанію та Європейський регіон. Крім цього, слід зазначити, що найнижчі дані по всіх показниках, які ми досліджували були характерні для країн Африканського регіону.

Таблиця 2.2

**Аналіз епідеміологічної ситуації з лейкозами по різних географічних зонах
ВООЗ, дані IACR [22, 23, 24, 25, 32]**

Показник	Північна Америка	Океанія	Європа	Латинська Америка	Азія	Африка
Захворюваність на лейкоз, абсолютні значення (осіб)	71667	6669	107748	41006	227206	32998
Захворюваність на лейкоз, на 100 тис. населення	19,2	15,2	14,4	6,4	4,9	2,4
Стандартизований за віком показник (у світі) на 100 000, захворюваності на лейкоз, обидві статі, у 2022 р.	11,2	10,2	7,7	5,6	4,5	3,1
Оцінений кумулятивний ризик (%), захворюваність, обидві статі, вік [0-74], у 2022 р.	1,1	1,0	0,76	0,48	0,4	0,3

Необхідно підкреслити, що особливістю даних, які ми аналізуємо, є наявність широкого діапазону коливань відповідних показників, які представлені у відносному виразі. Так, наприклад, захворюваність на лейкоз, на 100 тис. населення коливалась у діапазоні значень від 2,4 (країни Африки) до 19,2 особи (Північна Америка) на 100 тис. населення. Показник варіаційного розмаху (R) дорівнював 16,8, а за стандартизованим показником захворюваності по віку 8,1 одиниць аналізу (від 3,1 у країнах Африки до 11,2 особи у країнах Північної Америки) на 100 тис. населення. Показник варіаційного розмаху розраховувався за формулою:

$$R = X_{\max} - X_{\min} \quad (2.1)$$

де $X_{\max}$ - максимальне значення показника аналізу

$X_{\min}$ - мінімальне значення відповідного показника аналізу [33]

Кумулятивний ризик захворіти на різні форми лейкозів коливались у такому діапазоні значень – від 0,3% (країни Африки) до 1,1% (країни Північної Америки), $R=0,8$ одиниць аналізу.

Враховуючи наявність у трійці лідерів за показниками захворюваності та кумулятивного ризику захворіти на різні форми лейкозу країн Європи актуальним є проведення епідеміологічних досліджень по країнах, які представляють цей регіон, а також в Україні.

Аналіз епідеміології лейкозу в країнах Європейського Союзу (ЄС) здійснювався за даними, що представлені на сайті IACR WHO по таких країнах: Україна; Румунія; Польща; Чехія; Німеччина; Литва; Латвія; Італія; Естонія [22]. Як бачимо, у групу референтних країн була також включена й Україна. Склад референтної групи країн, окрім географічного параметру, був обумовлений й роком останнього оновлення епідеміологічних даних на вищезазначеному сайті. По всіх країнах, які увійшли у зазначену групу рік оновлення статистичних даних з боку національних систем ОЗ був тотожним (2022 р.). На рисунках 2.2. та 2.3. представлений результат порівняння даних захворюваності та кумулятивного ризику захворіти на лейкоз у країнах ЄС, що досліджували.

Слід зазначити, що на відміну від географічних зон ВООЗ значення епідеміологічних показників по країнах ЄС коливались у значно меншому діапазоні значень. Так, значення захворюваності, яке розраховане на 100 тис. населення коливалось у діапазоні значень від 5,4 (Україна) до 8,5 осіб на 100 тис. населення (Естонія). Значення варіаційного розмаху дорівнювало 3,1 одиниць аналізу. Розраховано середнє значення зазначеного показника складало 6,56 осіб на 100 тис. населення.

Як бачимо за даними рисунку 2.2, захворюваність населення на лейкози у країнах, які мають порівняно високі доходи населення (Німеччина, Італія) мали вищі значення, ніж у Румунії, Польщі та Чехії. Звертає увагу також той факт, що країни Балтії (Литва, Латвія та Естонія) характеризувалися найвищими значеннями епідеміологічного показника, що досліджується у групі референтних країн.

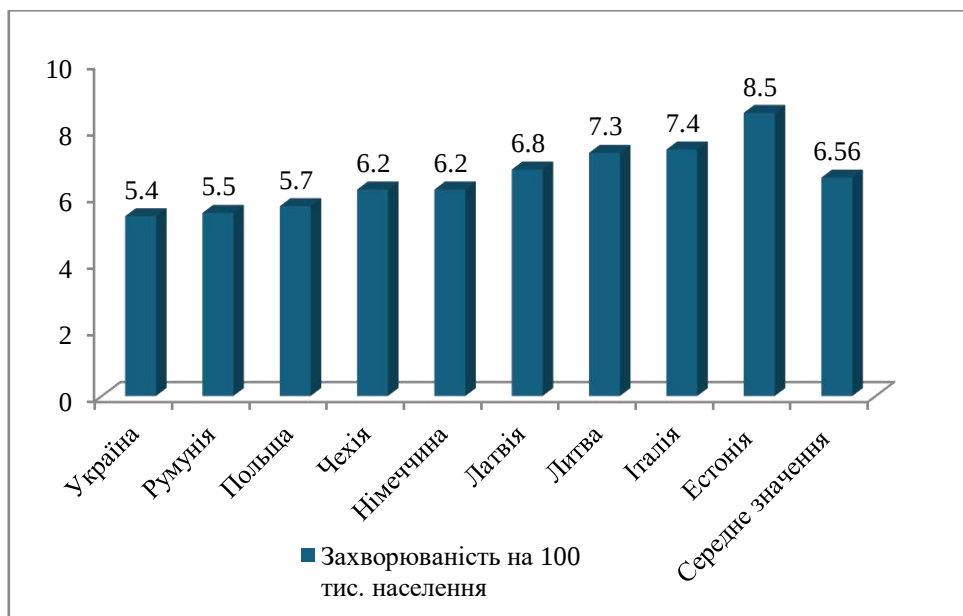


Рис. 2.2 Аналіз показників захворюваності населення країн референтної групи на лейкози за даними IACR WHO [24]

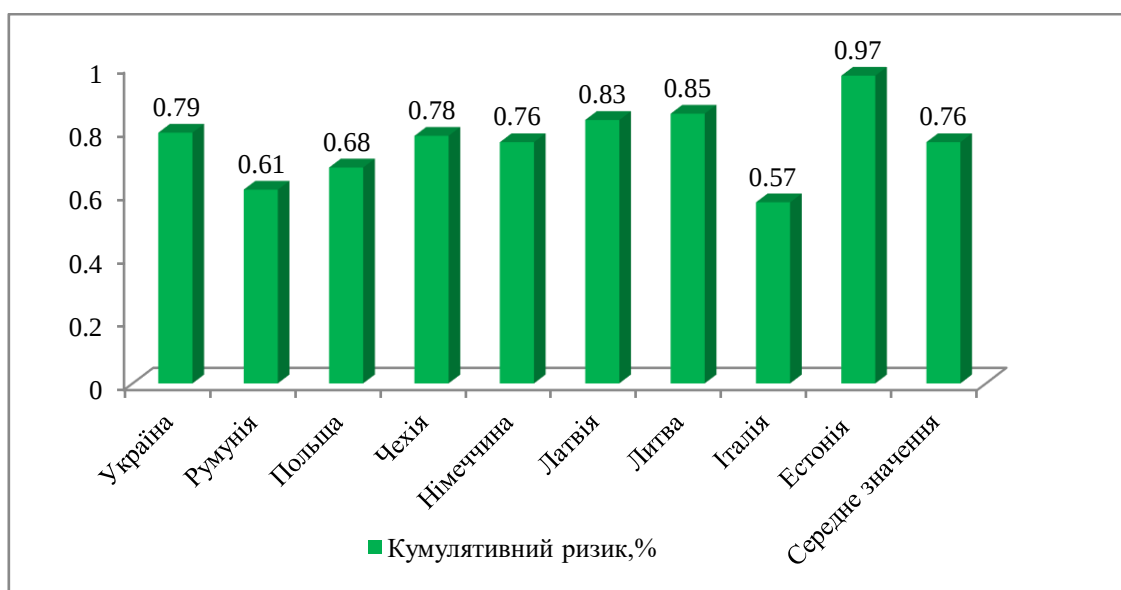


Рис. 2.3 Результати порівняння кумулятивного ризику захворіти на різні форми лейкозів у віці від 0 до 74 років у людей, що мешкають у референтних країнах ЄС (дані IACR WHO) [26]

Показник кумулятивного ризику захворіти на лейкози, на відміну від даних по захворюваності, мав складний характер змін у референтній групі. Так, він коливався у діапазоні значень від 0,57% (Італія) до 0,97% (Естонія), а середнє значення дорівнювало 0,76%. Результати аналізу показників захворюваності

населення країн на лейкози та кумулятивного ризику захворіти на цю онкогематологічну патологію дають змогу стверджувати про відсутність прямо пропорційного зв'язка між зазначеними даними. У таблиці 2.2. представлений результат ранжування показників захворюваності та кумулятивного ризику захворіти на лейкоз протягом 0-74 років життя за групою референтних країн. Рейтингова позиція (від I до IX) надавалась за цифровим значенням, від більшого до меншого значення певного епідеміологічного показника.

На наш погляд, логічною є ситуація у тих країнах, які характеризуються співпадінням рейтингових позицій показників захворюваності та кумулятивного ризику захворіти на лейкози. Тобто, чим вище кумулятивне значення захворіти на лейкози, тим й вище показник захворюваності на цю патологію у країні. Така ситуація, наприклад, була характерна для Естонії, яка займала перші рейтингові позиції по двох епідеміологічних показниках, які ми досліджували. На тотожних рейтингових позиціях також були представлені Польща (VII) та Румунія (VIII).

Решта країн характеризувалась не співпадінням рейтингових позицій по епідеміології лейкозів. Умовно ці країни можна розділити на дві групи. Так, до першої відносяться ті, значення рейтингових позицій яких наближається один до одного. Це Чехія, Німеччина, Литва, Латвія.

Другу умовну групу країн формують ті країни, в яких значення рейтингових позицій істотно відрізняється, насамперед, це Італія та Україна. Як бачимо за даними таблиці 2.2 в Україні показник кумулятивного ризику захворіти має IV рейтингову позицію, а дані по захворюваності на 100 тис. населення представлені на останній IX позиції.

Окреслена характеристика дає змогу оцінити епідеміологічну ситуацію по лейкозах позитивно, чого не можна стверджувати про дані, які ми спостерігали в Італії. В цій країні спостерігалась протилежна тенденція, тобто рейтинговий показник захворюваності на різні форми лейкозів мав високі значення (II позиція) на фоні найнижчого (IX позиція у рейтингу) значення кумулятивного ризику захворіти на цю онкогематологічну патологію.

Таблиця 2.2

Результати ранжування відносних показників захворюваності та кумулятивного ризику захворіти на різні форми лейкозів у групі референтних країн

Країни	Результати ранжування за показниками аналізу (показник аналізу/рейтингова позиція)		Співпадіння рейтингових позицій (+ - «Так»: – - «Ні»)
	Відносний пок-к захворюваності	Кумулятивний ризик захворіти	
Україна	5,4 / IX	0,79 /IV	–
Румунія	5,5 / VIII	0,61 / VIII	+
Польща	5,7 / VII	0,68 / VII	+
Чехія	6,2 /VI	0,78 /V	–
Німеччина	6,2 / V	0,76 / VI	–
Литва	6,8 / IV	0,83 / III	–
Латвія	7,3 /III	0,85 / II	–
Італія	7,4 / II	0,57 / IX	–
Естонія	8,5 / I	0,97 / I	+

Це дає змогу припустити, що на фоні відносно низького ризику захворіти на різні форми лейкозу в Італії існують певні фактори, які істотним чином впливають на реалізацію цього ризику у напрямку розвитку патологічного процесу. Встановлена характеристика епідеміологічної ситуації з лейкозами у різних країнах Європейського регіону, у т. ч. в Україні потребує подальших досліджень. Означені вище характеристики основних епідеміологічних показників обумовили проведення наших подальших досліджень.

2.2 Ретроспективний аналіз епідеміологічного профілю України по лейкозах

На початку 2000-х років в Україні розпочався процес формування статистичної бази з онкологічних патологій, які становлять актуальну проблему

медико-соціально та економічного значення. Кожен рік дані з епідеміології онкологічних захворювань оновлюються, оперативні показники коригуються та у подальшому використовуються у плануванні фінансового навантаження на державний бюджет з виконання гарантій з надання населенню медичної допомоги та відповідного фармацевтичного забезпечення населення [1, 19, 27]. Оновлені та узгоджені епідеміологічні дані необхідні для вирішення таких питань, як оцінка ефективності впровадження нових інноваційних протипухлинних препаратів, розрахунок потреб ОЗ у фахівцях відповідного рівня підготовки та спеціалізації, аналізу закупівель обладнання та витратних матеріалів, медичних виробів тощо. Як вказувалось раніше, показники захворюваності, поширеності, 5-річної виживаності, а також смертності населення від онкологічних патологій активно застосовуються й у фармакоекономічних дослідженнях [1, 19, 20].

Об'єктом наших подальших досліджень стали дані НКР за 2022-23 рр. №25 [27]. Крім цього, для проведення ретроспективного аналізу даних захворюваності та смертності населення від лейкозів були також використані дані, що представлені у спеціальній літературі [1]. Слід зазначити, що першоджерелом всіх епідеміологічних показників, які ми використовували в аналізі був НКР по різних роках видання. Це дало можливість провести порівняння за досить тривалий період часу, а саме з 2006 по 2024 роки, тобто за 18 років спостережень.

Аналіз динаміки змін показників захворюваності та смертності населення Україні від лейкозів здійснювався за допомогою темпів (%) ланцюгових росту/зниження, які розраховувалися як відношення показника наступного до його значення у попередньому році за формулою:

$$t_{зр}^л = \frac{x_i}{x_{i-1}} \times 100 \quad (2.2)$$

де x_i – порівняльний період;

x_{i-1} – попередній період;

x_0 – базисний період [33].

За даними аналізу НКР різних років видання у структурі онкологічних патологій в Україні лейкози стабільно входять у ТОП-10 захворювань [27]. Це ще раз підкреслює необхідність наукового обґрунтування ефективних шляхів боротьби з цією тяжкою онкогематологічною патологією. На рисунках 2.4. та 2.5. представлені дані захворюваності та смертності населення України, що розраховані на 100 тис. населення упродовж 2006-2024 рр.

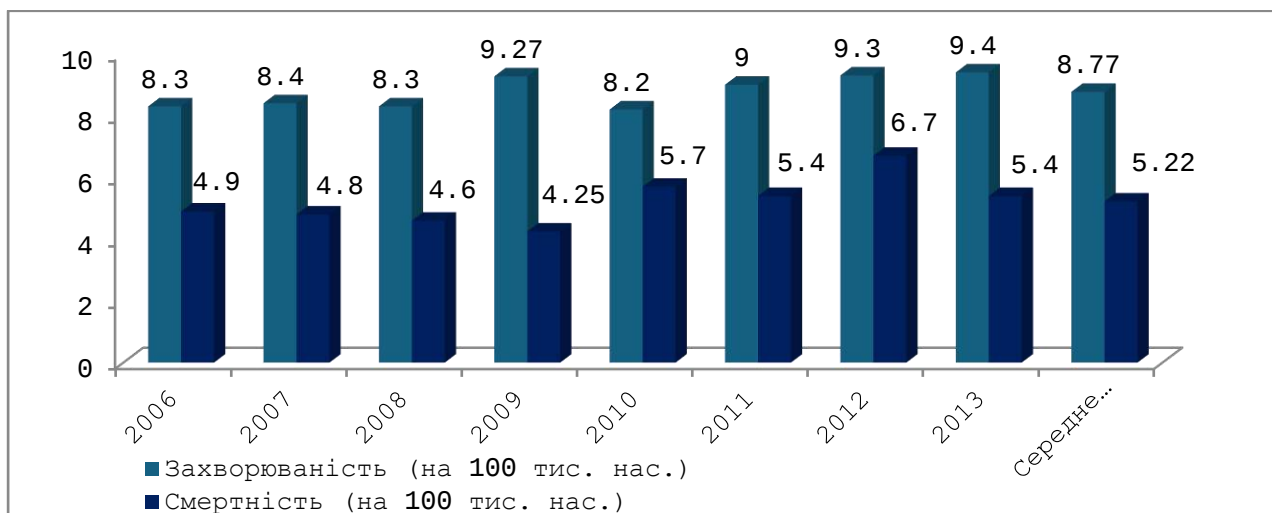


Рис. 2.4 Результати ретроспективного аналізу показників захворюваності та смертності населення України від лейкозів за даними НКР (2006-2013 рр.) [1, 27]

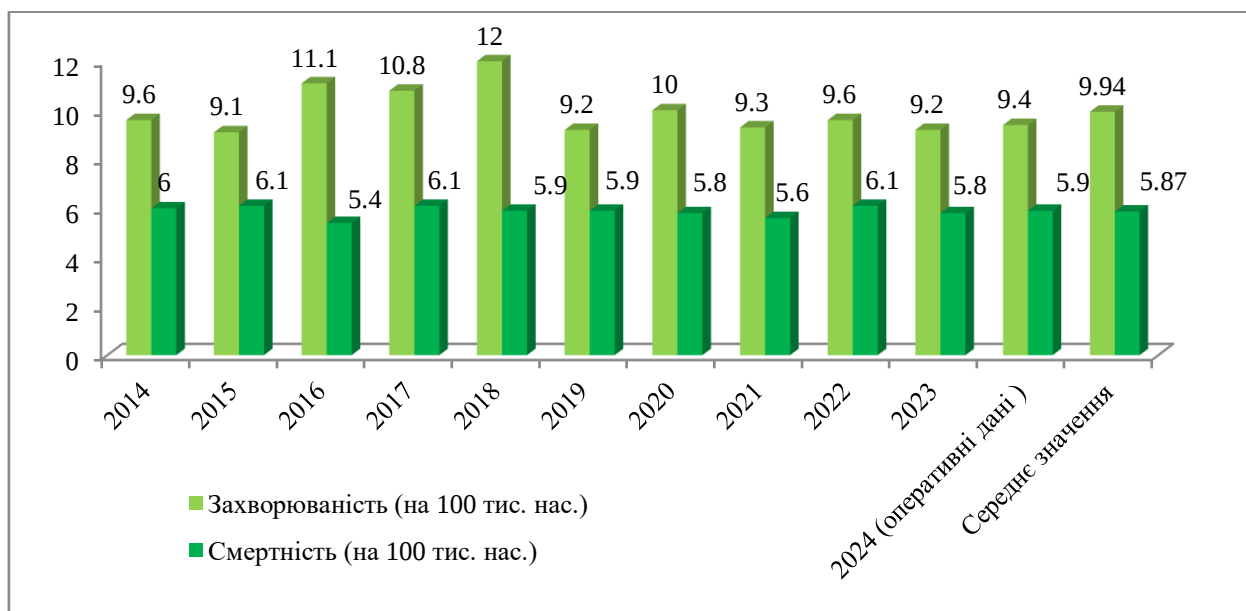


Рис. 2.5 Захворюваність та смертність населення України (на 100 тис. населення) упродовж 2014-2024 рр. (дані НКР за відповідними роками дослідження) [1, 27]

Як бачимо, зазначені показники мають складний характер змін у часі. Більш детальніше зупинимось на аналізі динаміки їх змін, які представлені у таблиці 2.3-2.4.

Встановлено, що показник захворюваності коливався у діапазоні значень від 8,2 (2010 р.) до 12,0 осіб (2018 р.) на 100 тис. населення. Таким чином, показник дорівнював значенню 3,8 одиниць аналізу. В свою чергу, діапазон коливань даних смертності населення від лейкозів в Україні знаходився у інтервалі від 4,25 (2009 р.) до 6,7 особа на 100 тис. населення (2012 р.). Значення $R=2,45$ одиниць аналізу відповідно. Тобто, показник захворюваності, на відміну від даних по смертності коливається у більшому інтервалі значень, що вказує на його варіабельність у сукупності населення країни.

Аналізуючи дані захворюваності та смертності на лейкози треба зазначити, що ці показники мали хвилеподібний характер змін упродовж 2006-2024 рр. Як свідчать дані таблиць 2.3 та 2.4 найвищі темпи зниження даних захворюваності на лейкози спостерігалися у 2010 році (-11,0%), а збільшення – у 2009 р. (12,0%).

Таблиця 2.3

**Результати аналізу динаміки змін показників захворюваності населення
(на 100 тис. населення) Україні від лейкозів 2006-2024 рр.**

Показники темпів приросту (%) ланцюгові (k_{n+1}) захворюваності населення на лейкози (на 100 тис. населення) по роках дослідження				
1	2	3	4	5
2006	2007	2008	2009	2010
108,9	101,0	99,0	112,0	89,0
6	7	8	9	10
2011	2012	2013	2014	2015
110,0	103,0	101,0	110,0	95,0
11	12	13	14	15
2016	2017	2018	2019	2020
122,0	97,0	111,0	77,0	109,0
16	17	18	19	20
2021	2022	2023	2024	–
93,0	103,0	96,0	102,0	101,0

У свою чергу, за показниками смертності аналогічні дані ми спостерігали у 2013 р. (зниження даних на 29,0%) та у 2010 р. (зростання відповідних показників на 34,0%).

Значний часовий інтервал, протягом якого ми досліджували дані захворюваності та смертності, умовно нами було розподілено на два періоди: з 2006 по 2013 рр.; 2014-2024 рр. Означений розподіл був обумовлений характером змін, які відбулись в організації медичного та фармацевтичного забезпечення населення в Україні у ці періоди. З 2024 р. на фоні суспільних потрясінь та Революції Гідності 2014-2015 рр., в країні розпочалися масштабні перебудови, у т. ч. в системі ОЗ. Було запроваджено реформу фінансування тих послуг, які надаються населенню у системі ОЗ, а також поступово впроваджувалися нові організаційно-економічні підходи до надання хворим спеціалізованої медичної допомоги та вторинному та третинному (вузькоспеціалізованому) рівні.

Таблиця 2.4

**Ретроспективний аналізу динаміки змін показників смертності населення
(на 100 тис. населення) Україні від лейкозів 2006-2024 рр.**

Показники темпів приросту (%)ланцюгові (k _{n+1}) смертності населення на лейкози (на 100 тис. населення) по роках дослідження				
1	2	3	4	5
2006	2007	2008	2009	2010
96,7	98,0	96,0	93,0	134,0
6	7	8	9	10
2011	2012	2013	2014	2015
95,0	124,0	81,0	111,0	102,0
11	12	13	14	15
2016	2017	2018	2019	2020
88,0	113,0	97,0	100,0	99,0
16	17	18	19	20
2021	2022	2023	2024	-
97,0	109,0	95,0	102,0	

Порівнюючи середні показники захворюваності та смертності населення за означені періоди можна стверджувати про наступне. У другому періоді їх значення було більше, ніж у першому. Так, середнє значення захворюваності, яке розраховувалась за даними 2006-2013 рр. дорівнювало 8,77 осіб проти 9,94 особи на 100 тис. населення упродовж 2014-2024 рр. За показником смертності аналогічні дані становили 5,22 та 5,87 осіб на 100 тис. населення. Таким чином, середнє значення захворюваності збільшилось на 13,34%, а смертність – на 12,45%.

Підсумовуючи результати проведених епідеміологічних досліджень, які є важливою складовою фармакоекономічного аналізу, можна стверджувати, що впровадження нових методів лікування, а також форм обслуговування онкогематологічних хворих потребує застосування комплексного підходу. Тому, наступним етапом наших досліджень стало оцінка раціональності використання різних схем хіміотерапії гострих форм лейкозів у терапії онкогематологічних пацієнтів.

2.3 Аналіз асортименту протипухлинних препаратів, які використовуються у хіміотерапії гострих форм лейкозів в Україні

Вже протягом декілька десятиліть хіміотерапія займає домінуючу позицію у лікуванні різних форм лейкозів, у т. ч. їх гострих форм. Застосування таргетних схем лікування у терапії онкологічних патологій відкрило нову сторінку на шляху боротьби з цих загрозливим для життя людей захворюванням. Не оминула ця подія й онкогематологію, в якій нові схеми хіміотерапії застосовуються вже активніше, а перелік препаратів оновлюється постійно. За оцінкою фахівців, розробка та впровадження нових схем лікування різних форм лейкозів дає можливість суттєво збільшити показник 5-ти річної виживаності пацієнтів, що є важливим індикатором в оцінці ефективності роботи всієї онкологічної служби в національних системах ОЗ [20, 21, 28, 29, 30, 31]. При цьому, слід зазначити, що застосування різних схем хіміотерапії потребує попередньої оцінки їх клініко-

економічної ефективності тому, що вартість протипухлинних ліків є порівняно високою [1, 19, 20].

За даними аналізу діючої нормативно-правової бази, яка регулює питання організації надання медичної допомоги та відповідного фармацевтичного забезпечення онкологічних хворих в Україні, а також даних спеціальної літератури з окресленої проблематики можна стверджувати про наступне.

До 2023 року в Україні діяли накази МОЗ України від 30.06.2010 р. № 647 за спеціальністю «Гематологія» та 20.07.2005 р. № 364 за спеціальністю «Дитяча гематологія». Зазначені документи визначали стратегію та тактику лікування хворих на різні онкогематологічні патології [1]. Наприкінці 2022 р. в Україні у відповідності до статті 14 «Основ законодавства України про ОЗ» МОЗ оприлюднила Стандарт медичної допомоги «Гострий лімфоїдний лейкоз у дітей» [28, 35]. Зараз діють Клінічні настанови, що сформовані на даних доказової медицини лікування гострий лейкозів у дорослих [16, 17, 28].

На підставі попередньо проведеного аналізу даних клінічних протоколів лікування гострих форм лейкозів визначено, що у схемах хіміотерапії застосовуються широкий спектр препаратів із групи L01-Антибластомні препарати (табл. 2.5) [20, 21, 28, 29, 31, 36].

Таблиця 2.5

**Аналіз асортименту протипухлинних препаратів, які
використовуються у лікуванні гострих форм лейкозів в Україні (дані
клінічних настанов та стандартів лікування)**

Код групи препаратів за АТС - класифікаційної системи [7]	Міжнародна непатентована назва (МНН)
L01B – Антиметаболіти	Метотрексат, меркаптопурин, тіогуанін, цитарабін, флударабін
L01C – Рослинні алкалоїди та інші природні сполуки	Вінкрестин, вінбластин, етопозид
L01A – Алкілувальні засоби	Циклофосфамід, гексафосфамід, хлорамбуцил, пафенцил
L01AD – Похідні нітросечовини	Ломустин
L01D – Протипухлинні антибіотики та споріднені сполуки	Даунорубіцин, доксорубіцин
L01X – Інші протипухлинні засоби	Аспарагіназа, мітоксантрон, амсакрин

Слід зазначити, що вказані препарати застосовуються у схемах лікування й лімфом, а також хронічних форм лейкозів різної патогенетичної природи [20, 21, 28, 29, 35].

Особливу роль у проведенні хіміотерапії відіграють глюкокортикостероїдні ЛЗ, а саме преднізолон та дексаметазон, які входять до складу схем лікування на етапі проведення інтенсивних курсів лікування в умовах спеціалізованих ЗОЗ. Важлива ресурсне навантаження у хіміотерапії хворих на онкогематологічні патології припадає на парентеральні розчини, які не входять безпосередньо до складу схем хіміотерапії, але по замовчуванню також враховуються під час розрахунків вартості лікування зазначених хворих.

Результати порівняння клінічних протоколів та стандартів лікування хворих на гострі лейкози в Україні з відповідними даними, що представлені у міжнародній спеціальній літературі дає нам змогу стверджувати про повну відповідність вітчизняних підходів до існуючих у світі стратегій та тактик лікування цих хворих [16, 17, 28, 30, 31, 32, 33]. Все більшого поширення набуває використання в онкогематології ліпосомальних форм протипухлинних препаратів, насамперед це такі препарати, як даунорубіцин, доксорубіцин, мітоксантрон, паклітаксел, цитарабін [30, 31, 32, 33].

За участю провідних онкогематологів та за активної фінансової підтримки з боку фармацевтичних компаній в українських спеціалізованих ЗОЗ проводяться клінічні дослідження (за попередньою згодою пацієнтів) препаратів, які належать до групи моноклональних антитіл. Препарати-похідні моноклональних антитіл рекомендовані у лікуванні колоректального раку, лімфоми, меланоми, мієломи, нейробластоми, раку яєчників, молочної залози, онкогематологічних патологій (бевацизумаб, трастузумабем) [30, 32, 33, 36]. На 100,0% асортименту, якій зареєстровано в Україні ці препарати формують групу високовартісних ліків (середня роздрібна ціна сягає більше 100 дол. США) [37]. Тому їх застосування можливе лише за наявності державної підтримки або благодійних фондів. Крім цього, застосування таких протипухлинних препаратів потребує попередньої клініко-економічної оцінки з позиції можливості суспільства сплатити за

використання курсового лікування з використанням показника «порога готовності сплатити».

2.4 Оцінка раціональності застосування різних схем хіміотерапії у лікуванні гострих форм лейкозів високого та стандартного ризику

Проведення клініко-економічних досліджень використання різних схем хіміотерапії гострих форм лейкозів потребувало визначення критеріїв їх відбору. Об'єктом досліджень стали дані вітчизняних клінічних настанов та стандартів лікування хворих за означеним спрямуванням. На попередньому етапі досліджень обрали ті схеми, які містили препарати, що входять до складу Національного переліку основних ЛЗ (ОЛЗ) та представлені у державній реєстрації препаратів на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр України». Це схеми хіміотерапії гострого лейкозу у дорослих, які у відповідності до проведеного гістоцитологічного скринінгу, мали стандартний або високий ризик протікання зазначеної патології:

- Вінкристин-Доксорубіцин-Преднізолон-Аспарагіназа-Метотрексат (умовна позначка – схема А);
- Циклофосфамід-Цитарабін-Меркаптопурин-Метотрексат (умовна позначка – схема В).

Представлені схеми застосовуються на стадії індукції ремісії гострого лімфоїдного лейкозу. Схема А – з високим та стандартним ризиком (І-а фаза), а схема В – стандартним ризиком (І-а фаза).

У розрахунках вартості застосування схем хіміотерапії застосовувалися дані вартості препаратів, у відповідних формах випуску, що представлені у відкритому інформаційному просторі (платформа <https://tabletki.ua/>) у період з 01.09 по 30.09.2025 р. У разі наявності декілька асортиментних позицій від різних фірм-виробників у розрахунках пріоритет віддавався тим найменуванням, що мали порівняно меншу ціну. За відсутністю асортиментних позицій протипухлинних препаратів у відповідних розрахунках потреби

використовувалися дані по ЛЗ імпортного виробництва. Моніторинг цін на протипухлинні препарати дозволив здійснити розрахунок середньо хронологічні значення:

$$(\bar{Y} = ((x_1:2) + x_2 + \dots + x_{n-1} + (x_n:2)) : n - 1) \dots \dots \dots (2.3)$$

де x_1 - значення роздрібної ціни на протипухлинний препарат на початку моніторингу цін;
 x_n - значення роздрібної ціни на протипухлинний препарат наприкінці моніторингу цін [34].

Розрахунок добової дози здійснювався на площину тіла пацієнта, середня вага якого дорівнювала 70 кг. Для перерахунків були використанні спеціальні таблиці співвідношення маси тіла онкологічних пацієнтів до площі їх тіл. Всі вартісні показники були проведені у долари США за офіційним курсом Національного банку України станом на 01 жовтня 2025 р., який становив 41,142 грн за 1 долар США.

Окремим напрямком розрахунків стало визначення вартості парентеральних розчинів, необхідних для проведення курсів хіміотерапії, а також допоміжних матеріалів, зокрема медичних виробів. Зазначені розрахунки здійснювались у відповідності до схем лікування, що представлені у клінічних протоколах лікуванні хворих на онкогематологічні патології, а також враховуючи значення середніх витрат медичних виробів (шприци, системи для введення парентеральних розчинів, перев'язувальні засоби тощо), які застосовуються у спеціалізованих ЗОЗ відповідного профілю.

Результати проведених досліджень представлені у таблицях 2.6 (схема хіміотерапії А) та 2.7 (схема хіміотерапії В).

Структурний аналіз вартості застосування схеми А та В під час проведення лікування на етапі індукції ремісії гострого лімфоїдного лейкозу дає змогу зробити наступні висновки. У витратах на фармацевтичне забезпечення зазначених груп онкологічних хворих, яким були застосовані схеми А та В, домінуючі позиції займають протипухлинні препарати.

Таблиця 2.6

Результати розрахунків вартості застосування схеми хіміотерапії для індукції ремісії у групі хворих на гострий лімфоїдний лейкоз з високим та стандартним ризиком (I-а фаза)

Код за АТС класифікацією та МНН	Режим дозування	Вартість схеми хіміотерапії		Витратні матеріали, (грн/дол США)
		Хіміотерапія (грн/дол США)	Допоміжна терапія (грн/дол США)	
Схема хіміотерапії А				
L01CA02 Вінкристин		11112,04 / 270,09	6997,84 / 170,09	
25 мг/м ² /добу в/в 30-хвилинною інфузією на 1, 8, 15, 22-й день	6952,98 / 169,00			
L01DB01 Доксорубіцин				
25 мг/м ² /добу в/в 30-хвилинною інфузією на 1, 8, 15, 22-й день	5978,54 / 145,31			
H02A B06 Преднізолон				
60 мг/м ² /добу per os за 3 прийоми на 1-28- й день;	2198,45 / 53,44			
L01XX02 Аспарагіназа				
5000 ОД/м ² /добу в/в 60-хв. інф. кожен другий день з 15-го до 28-го дня;	19424,79 / 472,14			
L04AX03 Метотрексат				
15 мг інтратекально на 1-й день.	5093,23 / 123,80			
Витрати на протипухлинні ЛЗ	39647,99/ 963,69			
Всього хіміотерапія		57757,87 / 1403,87		

Примітка * – перерахунок здійснювався згідно з курсом НБУ станом на 1.10.2025 р., за яким 1 дол. США = 41,142 грн

Так, застосування першої схеми хіміотерапії А, без допоміжної терапії та інших витрат медичних виробів потребує акумулювання 68,64% ресурсів, а у разі застосування схеми В вже 76,30%. В свою чергу питома вага (%) ресурсів, які необхідні для закупівлі ЛЗ з допоміжної терапії дорівнювали 19,24% та 14,60%, витратних матеріалів – 12,12% та 9,10% відповідно (рис. 2.5).

Як бачимо за даними рисунку 2.5, у разі застосування схеми В майже $\frac{3}{4}$ витрат на фармацевтичне забезпечення у проведенні хіміотерапії у стадії індукції ремісії припадає на протипухлинні препарати.

Враховуючи значне домінування у структурі витрат вартості протипухлинних препаратів, доцільним виглядає проведення аналізу за означеною ознакою (рис. 2.6 та 2.7).

Таблиця 2.7

Аналіз витрат на фармацевтичне забезпечення хворих на гострі форми лейкозів зі стандартним ризиком (II-а фаза) у разі застосування схеми В (стадія індукції)

Код за АТС класифікацією та МНН	Режим дозування	Вартість схеми хіміотерапії		Витратні матеріали, (грн/дол США)
		Хіміотерапія (грн/дол США)	Допоміжна терапія (грн/дол США)	
Схема хіміотерапії В				
L01AA0 Циклофосфамід		6884,70 / 167,34	4292,34 / 104,33	
1000 мг/м ² /добу в/в 60-хвилинною інфузією на 29, 43 і 57-й день	3745,21 / 91,03			
L01BC01 Цитарабін				
цитарабін 75 мг/м ² /добу в/в 60-хвилинною інфузією на 31-34, 38-41, 45-48, 52-55-й день	12098,45 / 294,07			
L01BB02 Меркаптопурин				
меркаптопурин 60 мг/м ² /добу per os з 29 до 56-й дня	9807,12 / 238,37			
L04AX03 Метотрексат				
15 мг+цитарабін40мг+дексаме-тазон 4 мг інтратекально на 29, 36, 43, 50-й день.	10345,55 / 251,50			
ВСЬОГО	35996,33/ 874,97			
ВСЬОГО	47173,37 / 1146,64			

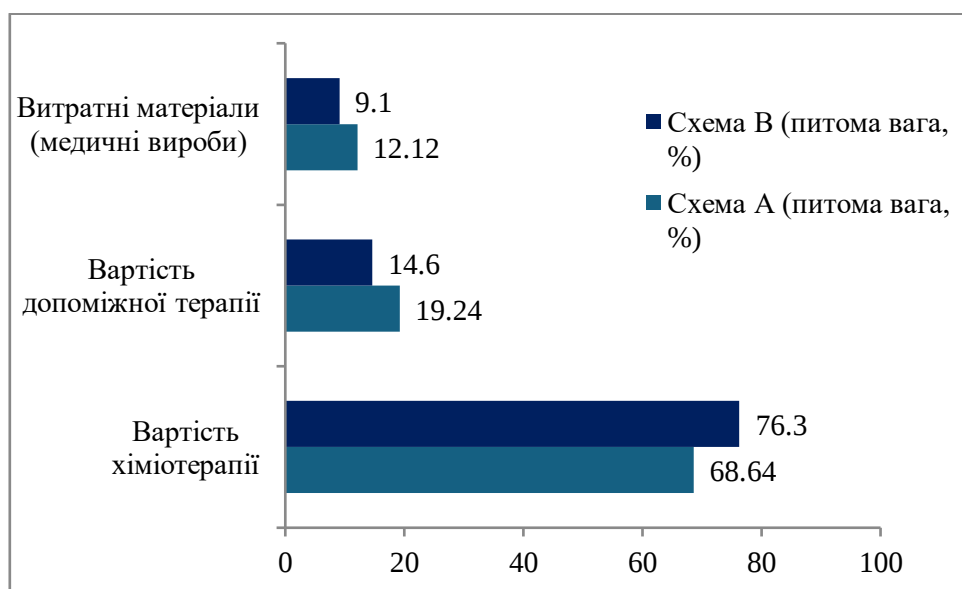


Рис. 2.5 Результати структурного аналізу вартості застосування схем хіміотерапії у хворих на гострі форми лейкозів зі стандартним (схема А та В) та високим ризиком (схема А)

У разі застосування схеми А найбільша питома вага (%) у витратах, що спрямовані на відповідне фармацевтичне забезпечення припадає на препарати аспарагінази (48,99%), у схемі В – цитарабіну (33,61%). Необхідно відмітити, що у схемі В вартість застосування різних протипухлинних препаратів розподілилась між найменуваннями відносно рівномірно (окрім циклофосфаміду), а саме від 28,74% (метотрексат) до 33,61% (метотрексат). За схемою А майже половина ресурсів, як вказувалось раніше, спрямована на використання у схемі лікування препаратів аспарагінази.

Наприкінці наших досліджень були розраховані показники доступності використання схем лікування А та В, враховуючи розмір мінімальної заробітної платні, що затверджена в Україні у 2025 р. (8000,0 грн). Таким чином, для проведення одного курсу хіміотерапії за схемою А потрібно 7,2 днів, а за схемою В – 5,9 днів.

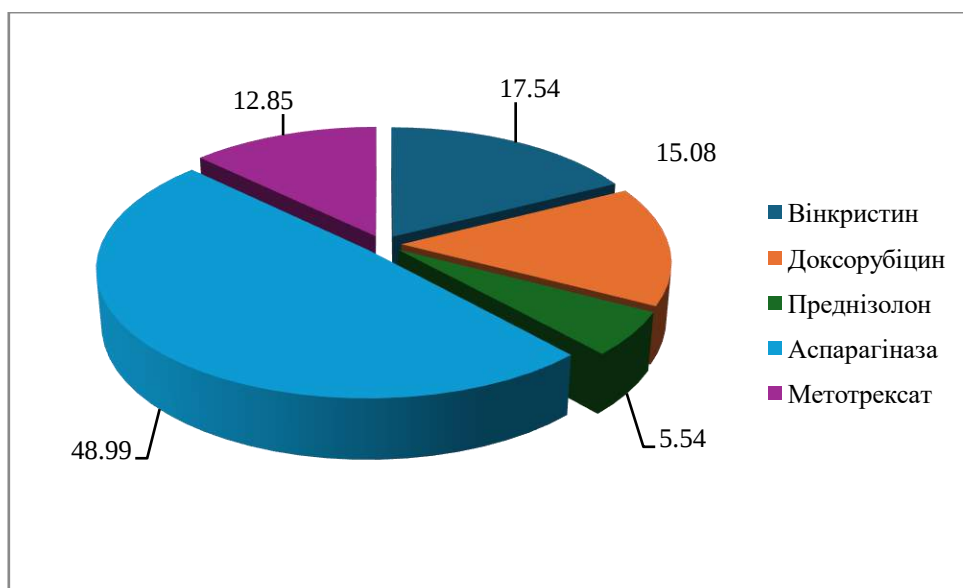


Рис. 2.6 Результати структурного аналізу витрат, що пов'язанні з застосування протипухлинних препаратів у лікуванні хворих на гострий лейкоз зі стандартним та високим ризиком (схема А)

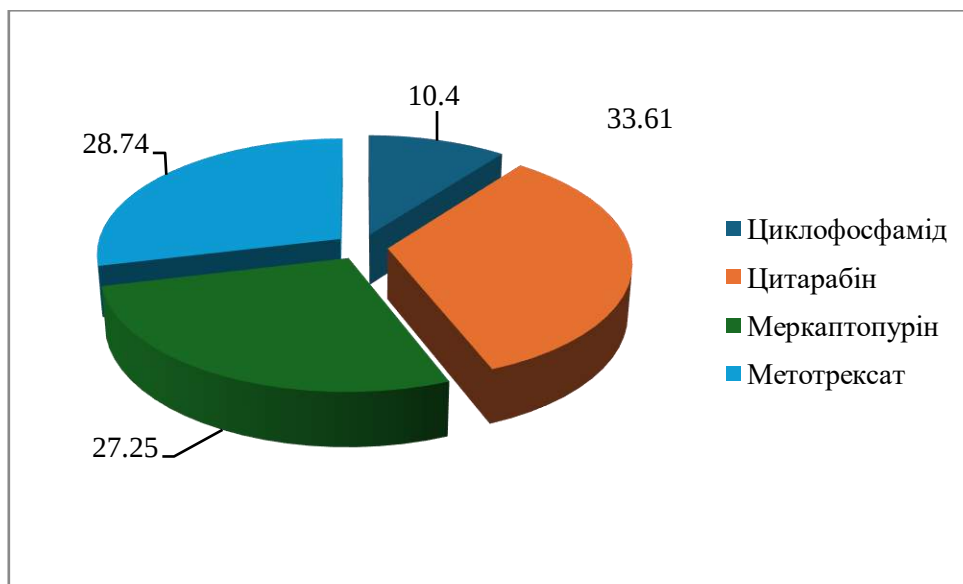


Рис. 2.7 Структурний аналіз витрат на фармацевтичне забезпечення хворих на гострий лейкоз (стандартний ризик, схема В), що пов'язані з використанням протипухлинних препаратів

У відповідності до методики ВООЗ з визначення доступності ОЛЗ в національних системах ОЗ, будь-яка медична технологія вважається доступною, коли вартість її застосування не перевищує 1,0 дня оплати працівника з найнижчою кваліфікацією [38]. Тобто, можна зробити висновок, що жодна з схем лікування у відповідності до вимог ВООЗ не є доступною для хворих в Україні.

Вирішення цієї проблеми полягає в активному залученні державних коштів на організації надання населенню медичної та фармацевтичної допомоги, у вигляді Пакетів медичних гарантій (ПМГ) та цільових програм, наштапт, «Доступні ліки». У 2025 р. в Україні було затверджено 45-ть, а у 2026 р. 46-ть ПМГ. На реалізацію комплексу медичних реформ за ПМГ у 2025 р. державою було спрямовано 175,5 млрд грн, у т. ч на допомогу онкологічним хворим – 6.4 млрд грн. За 2025 р. в Україні було надано 23,8 медичних послуг для 23,8 млн українців [35]. Активна участь держави у сплаті вартості надання медичної допомоги та відповідного фармацевтичного забезпечення дає змогу стверджувати про підвищення доступності послуг, що надаються населенню в національній системі ОЗ. Ключове місце в організації відносин між державою (платник послуг) та ЗОЗ (надавачі послуг) належить Національній службі ОЗ.

Зазначений орган контролює розподіл коштів та координує процеси формування дієвих та ефективних відносин в системі ОЗ. Важливим напрямком подальших досліджень може стати аналіз існуючих механізмів контролю за цільовим використанням обмежених ресурсів, які виділяє держава на медичне й фармацевтичне забезпечення онкогематологічних хворих в Україні.

ВИСНОВКИ ДО ДРУГОГО РОЗДІЛУ

1. За результатами аналізу показників абсолютної захворюваності населення різних географічних зон ВООЗ, що представлені на сайті IACR встановлено значна розбіжність у цих показниках. Так, найвищі значення були характерні для країн, які представляють Азіатський регіон (227206 осіб), а найменші – країни Африки (32998 чоловік). Порівняно високі значення кількості захворівших на лейкози спостерігалися у країнах, які представлені на європейському континенті (107,7 тис. осіб) та у Північній Америці (71,7 тис. осіб)

2. Встановлено, що у відносних показниках (на 100 тис. населення) показники захворюваності мали найвищі значення у країнах, які представляють Північну Америк 19,2 осіб на 100 тис. населення є країни Північної Америки, другу позицію займають країни Океанії (15,2 особи на 100 тис. населення) а на третій – Європи (14,4 осіб на 100 тис. населення). Найнижче значення вказано показника спостерігалось у країнах Африки (2,4 осіб на 100 тис. населення).

3. За показником кумулятивного ризику захворіти на різні форми лейкозу регіони ВООЗ розподілились в аналогічному, як й захворюваність порядку –Північна Америка, Океанії, Європейській регіоні зі значеннями 1,1%, 1,0%, 0,76% відповідно. В свою чергу, в країнах Африки цей показник дорівнював всього 0,3%.

4. Доведено, що в країнах референтної групи показник захворюваності, що представлений на 100 тис. населення коливався у діапазоні значень від 5,4 (Україна) до 8,5 осіб на 100 тис. населення (Естонія), а його середнє значення дорівнювало 6,56 осіб на 100 тис. населення країн. В свою чергу, показників по

країнах ЄС коливались у значно меншому діапазоні значень. Показник кумулятивного ризику захворіти на лейкози коливався у діапазоні значень від 0,57% (Італія) до 0,97% (Естонія), а середнє значення дорівнювало 0,76%.

5. За результатами порівняння відносних показників захворюваності та кумулятивного ризику захворіти на різних форми лейкозів к країнам референтної групи, у т ч в Україні встановлено наступне. Рейтингові позиції за показниками співпадали лише в Естонії (вкрай небезпечна ситуація по лейкозах, спостерігаються найвищі значення показників), Румунії та Польщі.

6. Встановлено, що в Україні показник кумулятивного ризику захворіти має IV рейтингову позицію, а дані по захворюваності на 100 тис. населення представлені на останній IX позиції, що слід оцінити позитивно. Протилежна залежність спостерігається в Італії (II позиція за показником захворюваності на фоні найнижчого IX позиція у рейтингу кумулятивного ризику захворіти на лейкоз).

7. За даними аналізу НКР за 2006-2024 рр. в Україні встановлено, що показники захворюваності населення на лейкози стабільно входили у ТОП-10 онкологічних патологій. Дані по захворюваності коливався у діапазоні значень від 8,2 (2010 р.) до 12,0 осіб (2018 р.) на 100 тис. населення, а за показником смертності – від 4,25 (2009 р.) до 6,7 особа на 100 тис. населення (2012 р.). В цілому, упродовж періоду, що досліджувався зазначені епідеміологічні показники мали складний характер змін, з піковими значеннями у 2018 р. (захворюваність) та 2012 р. (смертність).

8. Доведено, що з 2014 р. середнє значення показників захворюваності та смертності було більшим, ніж за період з 2006-2013 рр.. Так, це 8,77 осіб проти 9,94 особи на 100 тис. за показником захворюваності та 5,22 проти 5,87 осіб на 100 тис. населення за даними смертності населення на різні форми лейкозів.

9. За результатами аналізу вартості застосування схем хіміотерапії гострих форм лімфоїдного лейкозу у дорослих з стандартним та високим ризиком йог розвитку встановлено, що на проведення одного курсу схеми А потрібно 57757,87 грн, а схеми В – 477173,37 грн. У структурі витрат, що спрямовані на

проведення хіміотерапії на стадії індукції ремісії гострого лімфоїдного лейкозу у дорослих більше половини ресурсів припадає на протипухлинні препарати (39647,99 грн або 68,64% за схемою А; 35996,33 грн або 76,3% за схемою).

10. Доведено, що у структурі витрат, що пов'язані з проведення курсів хіміотерапії за схемою А найбільша питома вага припадає на препарати аспарагінази (48,99%), а за схемою В – меркаптопурину (33,61%).

11. За даними аналізу доступності використання схем хіміотерапії, яка рекомендована ВООЗ доведено недоступність використання зазначених медичних технологій для пересічних громадян. Так, на проведення 1 курсу лікування з використанням схеми хіміотерапії А треба потрібно 7,2 днів, а за схемою В – 5,9 днів праці працівника, який отримує мінімальну заробітну платню (8000,0 грн).

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Гострі форми лейкозів є однією з найбільш клінічно складних та економічно витратних груп онкогематологічних захворювань, що обумовлено злоякісною трансформацією клітин кровотворної системи, швидким прогресуванням захворювання, високим ризиком життєзагрозливих ускладнень та необхідністю застосування інтенсивних, багатоетапних і тривалих схем фармакотерапії.

2. Узагальнення сучасних наукових даних показало, що патогенез гострих лейкозів пов'язаний із порушенням процесів проліферації, диференціації та апоптозу гемопоетичних клітин, що зумовлює поліморфність клінічних проявів (анемічний, геморагічний, інфекційно-токсичний та гіперпластичний синдроми) і потребує комплексного лікування з обов'язковим використанням супровідної фармакотерапії, яка додатково підвищує загальні витрати на лікування.

3. Аналіз сучасних підходів до лікування гострих форм лейкозів засвідчив, що базою терапії залишається інтенсивна поліхіміотерапія, яка доповнюється таргетною та імунотерапією, а в окремих випадках — трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин. Впровадження міжнародних клінічних протоколів і персоналізованого підходу дозволяє підвищити показники виживаності та частоту досягнення ремісії, проте супроводжується суттєвим зростанням фінансового навантаження на систему охорони здоров'я.

4. За результатами епідеміологічного аналізу встановлено значну регіональну диференціацію показників захворюваності на лейкози у світі: найвищі відносні показники (до 19,2 випадків на 100 тис. населення) характерні для країн Північної Америки та Океанії, тоді як у країнах Африки ці показники залишаються мінімальними (близько 2,4 на 100 тис. населення). Кумулятивний ризик захворіти також є максимальним у економічно розвинених регіонах, що може свідчити як про реальні відмінності, так і про різний рівень діагностики.

5. Встановлено, що в Україні лейкози стабільно входять до ТОП-10 онкологічних захворювань упродовж 2006–2024 рр., а показники захворюваності коливалися в межах 8,2–12,0 випадків на 100 тис. населення, при цьому показники смертності — від 4,25 до 6,7 на 100 тис. населення. Після 2014 року середні значення як захворюваності, так і смертності були вищими, ніж у попередній період, що свідчить про зростання навантаження на систему охорони здоров'я.

6. Порівняльний аналіз країн референтної групи показав, що Україна займає відносно низькі рейтингові позиції за показником захворюваності на 100 тис. населення, проте має вищу рейтингову позицію за показником кумулятивного ризику захворіти, що може вказувати на проблеми пізньої діагностики, тривалості життя пацієнтів та ефективності лікування.

7. Проведений фармакоекономічний аналіз схем хіміотерапії гострого лімфоїдного лейкозу у дорослих продемонстрував істотні відмінності у вартості лікування залежно від обраної схеми та групи ризику. Вартість одного курсу хіміотерапії коливалася від десятків тисяч до сотень тисяч гривень, що свідчить про надзвичайно високу ресурсомісткість лікування даної патології.

8. Встановлено, що у структурі прямих витрат на проведення індукції ремісії понад 65–75 % припадає безпосередньо на протипухлинні лікарські засоби, при цьому основними «драйверами витрат» є окремі високовартісні препарати (аспарагіназа, меркаптопурин та ін.), що визначає економічну доцільність детального аналізу складу схем фармакотерапії.

9. Аналіз доступності схем хіміотерапії, рекомендованих ВООЗ, показав їх низьку фінансову доступність для пересічних громадян України: витрати на проведення одного курсу лікування еквівалентні кільком дням праці особи, яка отримує мінімальну заробітну плату, що формує суттєві економічні бар'єри до отримання своєчасної та ефективної медичної допомоги.

10. Отримані результати переконливо доводять, що застосування фармакоекономічних методів (аналіз витрат, структури витрат та доступності) є необхідним інструментом для обґрунтування вибору схем фармакотерапії

гострих форм лейкозів, оптимізації бюджетних витрат та підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення без зниження клінічної результативності лікування.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАННОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Цурікова О.В. Організаційно-економічне обґрунтування підходів до вдосконалення фармацевтичної допомоги хворим на гострі лейкози в умовах медичного страхування : дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.01 / НФаУ. Харків : НФаУ, 2015. 280 с.
2. Айвазова ЛС. Дослідження напрямків підвищення доступності фармацевтичної допомоги хворим на гострі лейкози [магістерська робота]. Харків; 2025. 64 с.
3. Матушак МР, Панфілова ГЛ. Аналіз стану надання онкологічним хворим медичної та фармацевтичної допомоги за умов реформування системи охорони здоров'я та воєнного стану в країні. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2025;2:14-25. doi: [10.24959/sphhcj.25.356](https://doi.org/10.24959/sphhcj.25.356)
4. Tebbi CK. Etiology of Acute Leukemia: A Review. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 15];13(9):2256. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8125807/pdf/cancers-13-02256.pdf> doi: [10.3390/cancers13092256](https://doi.org/10.3390/cancers13092256)
5. Цюпа І. Вплив лімфедми на якість життя онкологічних пацієнтів. Здоров'я України. Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія. 2020;2:20-1.
6. Albuquerque KMC, Joventino CB, Moreira LC, Rocha HAL, Gurgel LA, Oliveira DS, et al. Clinical outcome and prognosis of patients with acute myeloid leukemia submitted to chemotherapy with 5 years of follow-up. Hematol Transfus Cell Ther. 2024;46(1):8-13. doi: [10.1016/j.htct.2022.11.002](https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.11.002)
7. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-77. doi: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867)
8. Колеснік ОО, редактор. Рак в Україні, 2023–2024. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 26 [Інтернет]. Київ; 2025[цитовано 2025 Жов 10]. Доступно: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index.html

9. Федоренко ЗП, редактор. Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 23 [Інтернет]. Київ; 2022[цитовано 2025 Вер 21]. Доступно: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.html

10. Vakiti A, Reynolds SB, Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia. In: StatPearls [Internet]. 2024 [cited 2025 Oct 15];2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>

11. Megías-Vericat JE, Montesinos P, Herrero MJ, Moscardó F, Bosó V, Rojas L, et al. Impact of NADPH oxidase functional polymorphisms in acute myeloid leukemia induction chemotherapy. *Pharmacogenomics J*. 2018;18(2):301-307. doi: [10.1038/tpj.2017.19](https://doi.org/10.1038/tpj.2017.19)

12. Wu S, Wang M, Alqahtani A, Lou M, Stock W, Bhojwani D, et al. Hispanic ethnicity and the rs4880 variant in SOD2 are associated with elevated liver enzymes and bilirubin levels in children receiving asparaginase-containing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 15];150:113000. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9450009/pdf/nihms-1811305.pdf> doi: [10.1016/j.biopha.2022.113000](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113000)

13. Yang W, Karol SE, Hoshitsuki K, Lee S, Larsen EC, Winick N, et al. Association of Inherited Genetic Factors With Drug-Induced Hepatic Damage Among Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 [cited 2025 Oct 15];5(12):e2248803. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2799970> doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.48803](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.48803)

14. Zobeck MC, Bernhardt MB, Kamdar KY, Rabin KR, Lupo PJ, Scheurer ME. Novel risk factors for glucarpidase use in pediatric acute lymphoblastic leukemia: Hispanic ethnicity, age, and the ABCC4 gene. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2021 [cited 2025 Oct 15];68(8):e29036. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8238882/pdf/nihms-1700830.pdf> doi: [10.1002/pbc.29036](https://doi.org/10.1002/pbc.29036)

15. Ніколаєва ОЮ, Любота РВ, Зотов ОС, Верещако РІ. Імунотерапія раку: сучасні можливості та перспективи. Практична онкологія. 2021;4(2):25-38. doi: [10.22141/2663-3272.4.2.2021.238670](https://doi.org/10.22141/2663-3272.4.2.2021.238670)
16. Стандарт медичної допомоги. Гострий лімфоїдний лейкоз. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/2023_smd-gml.pdf (дата звернення: 14.09.2025).
17. Стандарт медичної допомоги. Гострий лімфоїдний лейкоз у дітей (лікування у першому гострому періоді). URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/05/smd_876_23052024.pdf (дата звернення: 12.09.2025).
18. Pessoa FMCdP, Farias IM, Nogueira BMD, Machado CB, Barreto IV, Machado AKdC, et al. Pharmacogenomics Applied to Acute Leukemias: Identifying Clinically Relevant Genetic Variants. Biomedicines [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 15];13(11):2581. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12649983/pdf/biomedicines-13-02581.pdf> doi: [10.3390/biomedicines13112581](https://doi.org/10.3390/biomedicines13112581)
19. Матушак М. Р. Розробка організаційно-економічних підходів до підвищення ефективності фармацевтичного забезпечення хворих на лімфогранулематоз в Україні : дис. ... д-ра філос. / НФаУ, Харків : НФаУ, 2024. 227 с.
20. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. URL: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services> (Date of access: 14.09.2025).
21. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030 / Du. Mengbao et al. *J Oncol*. 2022. Vol. 25. P.1612702. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9061017/> (Date of access: 02.10.2025).
22. International agency for cancer research. WHO. URL: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population> (Date of access: 11.09.2025).

23. Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022 Leukaemia. URL: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population&cancers=36&key=total> (Date of access: 02.10.2025).
24. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022 Leukaemia. URL: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population&cancers=36> (Date of access: 01.10.2025).
25. Crude rate per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022 Leukaemia. URL: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population&cancers=36&key=crude_rate (Date of access: 08.10.2025).
26. Estimated cumulative risk (%), Incidence, Both sexes, age [0-74], in 2022 Leukaemia. URL: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=population&cancers=36&key=cum_risk (Date of access: 10.09.2025).
27. Національний канцер-реєстр (НКРУ). «Рак в Україні, 2012-2022 роки». URL: <http://www.ncru.inf.ua/> (дата звернення: 13.09.2025).
28. Настанова 00328. Гострі лейкози у дорослих. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3209> (дата звернення: 02.09.2025).
29. Harrison C. J. Blood spotlight on iAMP21 acute lymphoblastic leukemia (ALL), a high-risk pediatric disease. *Blood*. 2015. Vol. 125(9). P. 1383–1386.
30. Chemotherapy and Drug Therapy. URL: <https://www.lls.org/leukemia/chronic-lymphocytic-leukemia/treatment/chemotherapy-and-drug-therapy> (Date of access: 17.09.2025).
31. Шлапак Д.А., Матушак М.Р. дослідження фармацевтичного ринку протипухлинних препаратів, які використовуються у хіміотерапії гострих форм лейкозів в Україні. Теоретичні та практичні аспекти розвитку науки та освіти: матеріали XVII Міжнародної науково-практичної конференції м. Львів, 29-30 січня 2026 року. Львів: Львівський науковий форум, 2026. С. 110-112.

32. Drugs Approved for Leukemia. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/leukemia> (Date of access: 22.10.2025).
33. Chemotherapy for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). American Cancer Society. URL: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/treating/chemotherapy.html> (Date of access: 05.10.2025).
34. Статистика: Підручник / С. С. Герасименко, А. В. Головач, А. М. Єріна та ін.; За наук. ред. д-ра екон. наук С. С. Герасименка. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: КНЕУ, 2000. – 467 с.
35. МОЗ збільшив фінансування онкохворих. URL: <https://moz.gov.ua/uk/moz-zbilshiv-finansuvannja-likuvannja-onkohvorih> (дата звернення: 05.10.2025).
36. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua/dec/358918/> (дата звернення: 09.09.2025).
37. Державний реєстр лікарських засобів України. МОЗ. Державне підприємство «Державний експертний центр України». Інформаційний фонд. Пошук лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 25.09.2025).
38. Оцінка доступності основних лікарських засобів в Україні. URL: <https://www.who.int/ukraine/uk/publications/WHO-EURO-2021-2770-42528-59083> (дата звернення: 13.09.2025).