



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Медицински факултет - Скопје
Втор циклус на студии по јавно здравство



ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА ТРЕТИРАНА СО ИНХИБИТОР НА ТИРОЗИН КИНАЗА - ЈАВНОЗДРАВСТВЕНИ АСПЕКТИ

-магистерски труд-

Ментор:

проф. д-р Весна Велиќ Стефановска

Кандидат:

ас. д-р Тара Мојсовска

Скопје, март 2025 г.

ПОСВЕТА

*Посветено на најнеобичната, најнеуморната и најпроникливата жена, на баба ми
Трајанка Струмениковска (р. Даскаловска), којашто бескрајно ме сакаше и без
чијашто материјална и духовна поткрепа немаше да се реализира овој мој подвиг.
Вечно ќе сум благодарна што имав среќа, баба Таце да е моја баба. Слава ѝ!*

БЛАГОДАРНОСТ

Огромна благодарност ѝ изразувам на мојата менторка - проф. д-р Весна Велиќ Стефановска којашто ја препозна хроничната миелоидна леукемија како значаен јавноздравствен предизвик. Нејзините корисни совети и сугестии беа од исклучителна важност за реализирањето на овој труд.

Благодарност им изразувам и на другите членови на рецензентската комисија за оценка и одбрана на магистерскиот труд во состав: проф. д-р Бети Зафировска Ивановска и проф. д-р Елена Ќосевска, како и на сите професори коишто беа инволвирани во мојата едукација во текот на студиите.

Изразувам благодарност кон вработените на УК за хематологија (од 2018 г. до денес) и кон пациентите со хронична миелоидна леукемија во Македонија, коишто беспоговорно прифатија да бидат дел од ова истражување.

Бескрајно сум благодарна за поддршката од сестра ми Теодора-Теа Ристевска Скушек, од мојата мајка Тања Струмениковска-Ристевска и од татко ми Драган Ристевски. Тие се оние коишто секогаш ме мотивираат да продолжам уште повеќе, уште подобро. Благодарна им сум и на вујко ми Славко Даскаловски, на свекрва ми Виолета Мојсовска, на свекор ми Иван Мојсовски и на мојот зет Ник Скушек, за нивната несебична и штедра поткрепа.

Мојата научноистражувачка работа и професионален ангажман, секојдневно се поддржани од мојот сопруг Ристе Мојсовски и од ќерка ми Бистра Мојсовска. Нивната безрезервна љубов ми дава сила да се соочам и да ги надминам сите предизвици и затоа им сум неизмерно благодарна.

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ:

- CML/ХМЛ - Chronic myeloid leukemia/Хронична миелоидна леукемија
- TKIs/ТКИ - Tyrosine kinase inhibitors/Инхибитори на тирозин киназа
- RTKs - Receptor Tyrosine Kinases (Рецепторни тирозин кинази)
- NRTKs - Non-Receptor Tyrosine Kinases (Нерецепторни тирозин кинази)
- DSK - Dual-Specificity Kinases (Кинази со двојна специфичност)
- HRQoL - Health-related quality of life (квалитетот на животот поврзан со здравјето)
- QoL - Quality of life (квалитет на живот)
- BCR-ABL, BCR-ABL1, BCR::ABL1 - Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1
- EQ-5D-5L - EuroQol-5 Dimensions-5 Levels (5 димензии-5 нивоа)
- VAS - Visual Analogue Scale (визуелна аналогна скала)
- EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer (Европска организација за истражување и третман на ракот)
- EORTC QLQ-CML24 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Chronic Myeloid Leukemia 24 questions
- WHOQOL - Прашалник на квалитет на живот дизајниран од СЗО
- PROs - Patient-Reported Outcomes (исходи пријавени од пациентите)
- CcyR - Complete Cytogenetic Response (комплетен цитогенетски одговор)
- CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events (Заеднички критериуми за несакани настани)
- IRIS - The International Randomized Study of Interferon and STI571
- ENESTnd - Evaluating Nilotinib Efficiency and Safety in Clinical Trial in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia
- DASISION - The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients
- ACA - Additional chromosome aberrations (дополнителни хромозомски аберации)
- TFR - Treatment-free remission (ремисија без терапија)
- FISH - Fluorescence in Situ Hybridization (флуоресцентна ин-ситу хибридизација)
- CP-CML/ХФ-ХМЛ - chronic phase-CML/хронична фаза-ХМЛ

- AP-CML/ФА-ХМЛ - acceleration phase-CML/фаза на акцелерација-ХМЛ
- BP-CML/БК-ХМЛ - blast phase-CML/бластна криза-ХМЛ
- WHO/C3O - World Health Organization/Светска здравствена организација
- MMR - Major Molecular Response (мајорен молекуларен одговор)
- OR - Odd ratio (однос на веројатности)
- CI - Confidence Intervals (интервали на доверба)
- PCR/ПВР – Polymerase Chain Reaction/полимеразна верижна реакција
- RCT - Randomized clinical trial (Рандомизирано клиничко испитување)
- AE - Adverse events (несакани настани)
- FDA - Food and Drug Administration (Агенција за храна и лекови на САД)
- ATP - Adenosine triphosphate (Аденозин трифосфат)
- PFS - Progression-Free Survival
- OS - Overall Survival
- SF-36 - 36-item short-form Questionnaire
- FACT-Leu - Functional assessment of cancer therapy - Leukemia Questionnaire
- Ras - Rat Sarcoma
- Raf - Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
- MEK - Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase
- ERK - Extracellular-signal-regulated kinase
- KDE - kernel density estimation (кернел проценка на густината)
- IQR - interquartile range (интерквартилна разлика)
- Македонија: Република Северна Македонија

СОДРЖИНА:

РЕЗИМЕ

ABSTRACT

1. ВОВЕД	1
1.1 Хронична миелоидна леукемија	1
1.2 Инхибитори на тирозин киназа	7
1.3 Квалитет на живот на лицата со хронична миелоидна леукемија	10
1.4 Несакани ефекти од терапијата со TKI	17
2. МОТИВ	24
3. ЦЕЛ	25
4. ХИПОТЕЗИ	26
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	26
6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	31
7. РЕЗУЛТАТИ	33
7.1 Генерални карактеристики на примерокот	33
7.1.1 Анализа на примерокот според местото на живеење	33
7.1.2 Анализа на примерокот според половата структура	35
7.1.3 Анализа на примерокот според полот и возраста	36
7.1.4 Анализа на испитаниците според социодемографските карактеристики и полот	37
7.1.5 Анализа на примерокот според типот на инхибитор на тирозин киназа и времетраењето на терапија и возраста на поставување на дијагноза	41
7.2 Квалитет на живот поврзан со здравјето	43
7.2.1 Анализа на квалитетот на живот според личното чувство во контекст на различни категории според полот	43
7.2.2 Анализа на квалитетот на живот според личното чувство во контекст на различни категории според возраста	46

7.2.3	Анализа на примерокот според појавата на несакани ефекти од терапијата.....	49
7.2.4	Анализа на примерокот од аспект на подвижноста според полот и возраста	52
7.2.5	Анализа на примерокот од аспект на грижата за себе според возраста и полот	54
7.2.6	Анализа на примерокот од аспект на секојдневните активности според возраста и полот	57
7.2.7	Анализа на примерокот од аспект на болка/непријатност според возраста и полот	60
7.2.8	Анализа на примерокот од аспект на анксиозност/депресија според возраста и полот	63
7.2.9	Анализа на примерокот од аспект на сопственото здравје според возраста и полот	65
8.	ДИСКУСИЈА	69
9.	ЗАКЛУЧОЦИ	83
10.	ПРЕПОРАКИ	88
11.	АНЕКС.....	91
12.	РЕФЕРЕНЦИ	102

РЕЗИМЕ

Вовед: Хроничната миелоидна леукемија (ХМЛ) е споропрогредирачко заболување на хематопоезската стем клетка и се карактеризира со значајно покачен број на леукоцитите и акумулација на сите форми на зрели и незрели гранулоцити во периферната крв и во коскената срцевина. Опфаќа 15-20% од сите видови на леукемии. Инциденцијата на ХМЛ се проценува на 1-2/100 000 возрасни лица во Западниот свет, и за истата нема сигнификантна разлика на застапеност меѓу женската и машката популација. Повеќето пациенти се на возраст од 50-70 години, а максималната инциденција е приближно на возраст од 55 години. Медијаната на времето на преживување на пациентите со ХМЛ е повеќе од 10 години доколку во лекувањето се користат инхибитори на тирозин киназа (TKI). Оваа терапија е достапна за пациентите со ХМЛ во Македонија, со што се префрла фокусот од само преживување, кон подобрување на квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQoL).

Цел: Студијата имаше за цел да ги истражи детерминантите на квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQoL) на пациентите со хронична миелоидна леукемија, појавата на несаканите настани од третманот и да се утврди дали одредени демографски, социоекономски или здравствени индикатори, имаат реперкусии врз HRQoL на пациентите со хронична миелоидна леукемија третирани со TKI во Македонија, а со тоа да се влијае на подобрувањето на холистичкиот пристап во менаџментот на заболувањето.

Материјал и методи: Истражувањето претставува проспективна квантитативна аналитичка студија на пресек (cross-sectional study) којашто беше спроведена во текот на јануари, 2024 година на УК за хематологија - Скопје којшто е единствен национален и регионален центар за дијагноза и третман на пациентите со сите видови на хематолошки заболувања, меѓу кои и на хронична миелоидна леукемија. Примерокот на истражувањето го сочинуваа сите адултни пациенти со хронична миелоидна леукемија коишто во периодот кога се собирани податоците се третирани со инхибитор на тирозин киназа (n=157). За исполнување на целите на истражувањето беше користен прашалник којшто е сублимиран на прашања од 3 стандардизирани прашалници, и тоа од EQ-5D-5L со VAS (Visual Analogue Scale) развиен од EuroQoL Group како стандардизирана мерка за здравјето и за клиничка проценка, односно за HRQoL; од EORTC QLQ-CML24 којшто е креиран од Европската организација за истражување и третман на рак (EORTC) за да се процени квалитетот на животот (QoL) кај пациентите со хронична миелоидна леукемија и од WHOQOL-BREF, прашалник на Светската здравствена организација, којшто е алатка дизајнирана да го мери квалитетот на живот на поединци со различно културно и социоекономско потекло.

Резултати и дискусија: Резултатите покажале високи стапки на задоволство од квалитетот на здравствената заштита, особено од односот на здравствените професионалци (100% задоволство), што ја рефлектира довербата на пациентите кон медицинскиот персонал. Слично на тоа, висок процент на пациенти ја потврдиле важноста на нивните животи (98.7%), што укажува на нивната ментална снага и покрај хроничната болест. Најголемиот дел од пациентите имале мали или никакви проблеми со подвижноста (64.97%), додека само мал дел (0.64%) пријавиле сериозни ограничувања во подвижноста. Анализата, исто така открива разлики врзани со возраста, каде што помладите пациенти пријавиле повисоки резултати за квалитетот на живот во споредба со постарите. Анализата на медијаната и интерквartilниот ранг покажале дека просечната возраст на испитаниците изнесувала 56.35 ± 16.23 години, при што 50% од нив биле на возраст над 60 години, укажувајќи дека оваа група на пациенти главно е од средна и подоцнежна возраст. Резултатите од тестовите Mann-Whitney U и Kruskal-Wallis H укажаа на статистички значајни асоцијации помеѓу возраста и различните показатели за квалитетот на живот, потврдувајќи дека возраста е значаен фактор во перцепцијата на благосостојбата. Понатаму, студијата откри и разлики врзани со полот во одговорите на клучни показатели за квалитетот на живот, особено во задоволството од интерперсоналните односи, социјалната поддршка од пријателите и личната безбедност.

Заклучок: Свкупно, резултатите ја истакнуваат комплексната врска помеѓу демографските варијабли, задоволството од терапијата и квалитетот на живот кај пациентите со ХМЛ. Разбирањето на овие димензии доведува до вредни сознанија за здравствените професионалци и креаторите на политики со цел да развијат интервенции и системи за поддршка кои ги адресираат различните потреби на пациентите со ХМЛ во Македонија.

КЛУЧНИ ЗБОРОВИ: хронична миелоидна леукемија, инхибитор на тирозин киназа, HRQoL, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-CML24, WHOQOL

ABSTRACT

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a slowly progressive disease of the hematopoietic stem cells, characterized by a significantly elevated leukocyte count and the accumulation of both mature and immature granulocytes in the peripheral blood and bone marrow. CML accounts for 15-20% of all leukemia cases. Its incidence is estimated at 1-2 per 100.000 individuals in the Western world, with notable differences in presentation between male and female populations. Most cases occur between the ages of 50 and 70, with peak incidence around 55 years. The median survival time exceeds 10 years when treated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). This therapy is available for CML patients in Macedonia, shifting the focus from mere survival to improving health-related quality of life (HRQoL).

Aim: This study aimed to investigate the determinants of HRQoL among CML patients, the occurrence of adverse treatment effects, and the influence of demographic, socioeconomic, and health indicators on HRQoL in patients treated with TKIs in Macedonia. By identifying these factors, the study seeks to contribute to a more holistic approach to disease management.

Materials and Methods: This prospective, quantitative, analytical cross-sectional study was conducted in January 2024 at the University Clinic for Hematology in Skopje, the only national and regional center for diagnosing and treating hematological diseases, including CML. The study sample consisted of all adult CML patients undergoing TKI therapy during the data collection period (n = 157). Data was collected using a questionnaire that integrated items from three standardized instruments: EQ-5D-5L with the Visual Analogue Scale (VAS), developed by the EuroQol Group, for measuring HRQoL and clinical assessment; EORTC QLQ-CML24, developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), for assessing QoL in CML patients; and WHOQOL-BREF, a World Health Organization tool designed to evaluate HRQoL across different cultural and socioeconomic backgrounds.

Results and Discussion: The findings revealed high satisfaction levels with healthcare quality, particularly in patient - provider relationships, with all respondents (100%) expressing trust in medical staff. Additionally, 98.7% of patients affirmed the significance of their lives, demonstrating mental resilience despite chronic illness. Most participants reported little or no mobility issues (64.97%), while only 0.64% experienced severe mobility limitations. Age-related differences were observed, with younger patients reporting higher QoL scores compared to older individuals. The median age was 56.35 ± 16.23 years, with 50% of participants aged over 60, highlighting that the study population primarily consisted of middle-aged and elderly individuals. Statistical analyses using the Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis H tests indicated significant associations between age and various QoL indicators,

confirming age as a key determinant of perceived well-being. Gender-related differences were also evident, particularly in satisfaction with interpersonal relationships, social support from friends, and personal security. These disparities underscore the importance of tailoring interventions to address specific psychosocial and demographic factors.

Conclusion: The study underscores the complex interplay between demographic characteristics, treatment satisfaction, and HRQoL in CML patients. Understanding these factors offers valuable insights for healthcare professionals and policymakers in designing targeted interventions and support systems to improve patient outcomes in Macedonia.

KEYWORDS: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitor, HRQoL, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-CML24, WHOQOL

1. ВОВЕД

1.1 Хронична миелоидна леукемија

Хроничната миелоидна леукемија (ХМЛ) е една од четирите главни типови на леукемија и претставува споропрогресираща миелопролиферативна неоплазма којашто се карактеризира со значајно покачен број на леукоцитите и акумулација на сите форми на зрели и незрели гранулоцити во периферната крв и во коскената срцевина. Честопати, се нотира и зголемен број на мегакариоцитите во коскената срцевина и тромбоцитите во периферната крв. [1] Иницијално, пациентите со ХМЛ вообичаено имаат вредност на леукоцитите од 100.000 до дури 500.000 μL . [66]

Во 1960 година, Peter Nowell и David Hungerford, кои работеле во Филаделфија, опишале скратен хромозом во крвта и коскената срцевина кај пациенти со ХМЛ. Ова откритие претставува првата конзистентна хромозомска абнормалност поврзана со малигна болест кај човекот. Потоа, во 1973 година, Janet Rowley покажа дека овој абнормален хромозом, сега наречен Филаделфија хромозом, настанал поради размена на генетски материјал помеѓу два хромозоми. Во 1980-тите, беше докажано дека последица на оваа размена на хромозомите е производството на абнормален ген наречен BCR-ABL, којшто го поттикнува вишокот на пораст на леукоцитите кај ХМЛ. [67]

Хроничната миелоидна леукемија (ХМЛ) првенствено е предизвикана од генетски промени во хематопоезиските матични клетки. Најзначајниот настан кај ХМЛ е формирањето на Филаделфија хромозомот, што е резултат на реципрочна транслокација помеѓу хромозомите 9 и 22 ($t(9;22)(q34;q11)$). Централното место во патогенезата на ХМЛ е фузијата на Abelson murine leukemia Viral Oncogene Homolog 1 (ABL1) генот на хромозомот 9 со breakpoint cluster region (BCR) генот на хромозомот 22. Ова резултира со експресија на онкопротеин наречен BCR-ABL1, активна тирозин киназа која го промовира растот и преживувањето на клетките на ХМЛ. [3, 63]

Додека хромозомот Филаделфија е клучниот играч во ХМЛ, други генетски мутации, исто така, можат да придонесат за прогресија на болеста и резистенцијата кон третманот. На пример, мутациите во самиот BCR-ABL1 ген (како што е мутацијата T315I) може да доведат до резистенција против инхибиторите на тирозин киназа (TKIs). [1, 64]

Патофизиологијата на ХМЛ е насочена околу ефектите на фузиониот протеин BCR-ABL. Овој онкопротеин активира неколку сигнални патишта кои промовираат пролиферација и преживување на клетките, вклучувајќи ја патеката Ras/Raf/MEK/ERK којашто игра клучна улога во клеточната пролиферација. Протеинот BCR-ABL го активира Ras, кој пак ги активира Raf и MEK, што на крајот доведува до активирање на ERK и промовирање на транскрипција на гените кои ја поттикнуваат клеточната делба. Друга патека е PI3K/AKT којашто го подобрува клеточното преживување и ја инхибира апоптозата преку активирање на AKT, што ја промовира експресијата на антиапоптотичните фактори, а исто така, ги подобрува метаболичките процеси коишто го поддржуваат растот на клетките. Тука е и STAT патеката: BCR-ABL протеинот го активира STAT5 транскрипциониот фактор, којшто се префрла во јадрото и ја промовира експресијата на гените поврзани со клеточното преживување и пролиферација. [67]

Овие патишта колективно водат до зголемување на бројот на миелоидните клетки, особено на гранулоцитите, во коскената срцевина и периферната крв. Со текот на времето, оваа дисрегулација може да резултира со трансформација на ХМЛ во фаза на акцелерација или бластна криза, каде што стануваат очигледни карактеристиките на акутна леукемија. [69]

Диференцијално дијагностички заболувања на ХМЛ се други леукоцитози (при инфекции, ткивна некроза, неоплазми) како и други миелопрролиферативни заболувања. Проблемот на диференцијалната дијагноза е да се препознаат ретките случаи на ХМЛ меѓу многу честите случаи на неутрофилија. За поставување на дефинитивна дијагноза, неопходен и доволен е наод на Филадельфија хромозом (хромозомска транслокација 9:22) или соодветната генетска абнормалност (BCR-ABL1). [9]

ХМЛ опфаќа 15-20% од сите новодијагностицирани случаи на леукемија во адултната популација. Инциденцијата на ХМЛ се проценува на 1-2/100.000 возрасни лица, и за истата нема сигнификантна разлика помеѓу женската и машката популација (лесна преминација кај машкиот пол). Повеќето пациенти се на возраст од 30-60 години, а максималната инциденција е приближно на возраст од 55 години. ХМЛ е болест којашто ретко се јавува кај детската популација. [70]

Етиологијата на настанување на ХМЛ не е докрај позната. Меѓутоа, одредени фактори на ризик се идентификувани, а особено значајни се: генетски фактори - присуството на хромозомот Филадельфија е дефинитивен маркер за ХМЛ. Сепак, семејните предиспозиции или хромозомските аберации, како што е Down Sy, може да го зголемат ризикот. Исто така, значајни се факторите на животната средина: да се биде изложен на зрачење со високи дози (по експлозија на атомска бомба или несреќа на нуклеарен реактор) го зголемува ризикот од добивање на ХМЛ, како и изложеноста на одредени нокси од околината, како што е бензенот. И на крај, други медицински состојби: по претходна хемотерапија или изложеност на зрачна терапија за друга малигна болест, може да влијаат на појавата на ХМЛ. [66]

Кај повеќе од 50% од пациентите, болеста е асимптоматска, а дијагнозата се поставува како случаен наод при рутински преглед на крвната слика. Во хемограмот се нотираат: леукоцитоза којашто постојано расте (зрели гранулоцити, понекогаш прекурзори на гранулоцити), анемија, а во некои случаи и тромбоза. Болеста има три фази. Хронична фаза (CF-ХФ) е почетната фаза, кога организмот произведува премногу леукоцити и може да трае од неколку месеци до неколку години. Доколку се појават, симптомите во оваа фаза најчесто се благи и потешко забележливи. Во фазата на акцелерација (AF-ФА) доколку пациентот не се лекува, клетките на ХМЛ претрпуваат сè повеќе промени, што доведува до тоа, болеста да напредува побрзо. Симптомите стануваат позабележителни во оваа фаза и може да прогредира во фаза на трансформација во акутна леукемија - бластна криза (BC-БК) кога што се појавуваат незрели леукемични клетки - бласти и состојбата на болеста се влошува со поголема веројатност од сериозни компликации. Понекогаш болеста за првпат се открива во фаза на бластна криза (бласти >20% во периферната крв или во коскената срцевина). [6]

Бидејќи леукоцитите созреваат и функционираат нормално, инфекциите не се вообичаена карактеристика на ХМЛ. Вообичаените знаци и симптоми на ХМЛ-ХФ кога се присутни, се поради анемија и спленомегалија: замор, губиток на телесна тежина, малаксаност, дискомфорт или болка во левиот горен квадрант. Ретки манифестации се крварење (тромбоцитопенија и/или тромбоцитна дисфункција), тромбоза (тромбоцитоза и/или изразена леукоцитоза), гихтичен артритис (покачени нивоа на урична киселина), пријапизам (обично при изразена леукоцитоза или тромбоцитоза), ретинални крварења

и улцерации и крварење на горниот дел од гастроинтестиналниот тракт (покачени нивоа на хистамин поради базофилија). Леукокатските симптоми (отежнато дишење, поспаност, губење на координацијата, конфузија) поради леукемичните клетки коишто се вливаат во пулмоналните или церебралните садови, се невообичаени кај ХФ и покрај бројот на леукоцитите кој надминува $100 \times 10^9/L$. Спленомегалија е најконзистентен физикален знак откриен во 20-40% од случаите. Хепатомегалија е поретка (<10%). Лимфаденопатија и инфилтрација во кожа или во други ткива се ретки. Кога се присутни, тие ја фаворизираат Ph-негативната ХМЛ или ФА или БК на ХМЛ. Главоболка, болка во коските, артралгија, болка од инфаркт на слезината и треска се почести со трансформација на ХМЛ. Повеќето пациенти еволуираат во ФА пред БК, но историски (пред достапноста на ТКИ) 20% од пациентите развиле ненадејна БК без предупредувачки сигнали за ФА. Оваа страшна ненадејна еволуција на БК стана ретка со терапијата со ТКИ, која се јавува главно во првите 1-2 години од терапијата со ТКИ. [13]

Инаку, и по повеќе од 2 години од терапијата со ТКИ и во комплетен цитогенетски одговор (CCyR), пациентите може да манифестираат губење на цитогенетскиот одговор (BCR::ABL1 транскриптските нивоа се зголемуваат до >1%), губење на хематолошкиот одговор и појава на ФА како увертирачки предупредувања за развојот на БК. ХМЛ-ФА може да биде подмолна или присутна со влошување на анемијата, спленомегалијата и инфилтрацијата на други органи. ХМЛ-БК се манифестира како акутна леукемија (миелоидна во 60%, лимфоидна во 30%, мегакариоцитна или недиференцирана во 10%) со влошување на конституционалните симптоми, крварење, треска и инфекции. [4]

Анализи коишто се потребни за поставување на дијагноза за ХМЛ се: крвна слика; преглед на коскената срцевина со морфолошка анализа и кариотип со анализа на G-banding за Филадельфија хромозом; флуоресцентна ин-ситу хибридизација (FISH) или полимеразата верижна реакција (PCR) за детекција на фузиониот BCR-AB1 ген; ултрасонографија на абдомен (големина на слезената); урати во серум или плазма (понекогаш хиперурикемија или симптоми на гихт); лактат дехидрогеназа (LDH) и серумски креатинин. Специфична дијагноза се потврдува со анализа на хромозоми и/или анализа на фузиониот ген. [7]

Во размаската од периферна крв, кај ХМЛ, вообичаено се детектира леукоцитоза со доминација на гранулоцитите во различни фази на созревање, вклучувајќи: миелобласти, промиелоцити, миелоцити, метамиелоцити и зрели неутрофили. Исто така, најчесто се забележува базофилија и еозинофилија. Морфолошки, ХМЛ се карактеризира со хиперцелуларност во наодот од биопсијата на коскената срцевина, претежно со клетки од миелоидната лоза, често со свртување кон лево (присуство на незрели гранулоцити). Може да се нотира и зголемен број на мегакариоцитите. Во случаите кога болеста напредува во фаза на акцелерација или бластна криза, коскената срцевина може да покаже зголемен процент на бласти: 10%-19% и $\geq 20\%$, соодветно, при што болеста може да прогредира во акутна миелоидна леукемија (АМЛ) или акутна лимфобластна леукемија (АЛЛ). Дефинитивната дијагноза на ХМЛ се потврдува со присуството на Филадельфија хромозомот преку цитогенетски анализи, идентификувани со помош на методите FISH или PCR.

Возраста, големината на слезената, вредностите во хемограмот, наодот од размаската од периферна крв; како и процентот на фиброза и појаватата на мутации, може да влијаат врз тоа каков ќе биде одговорот од лекувањето со TKI. Овие прогностички фактори треба да се одредат пред да се започнете лекување со кој било лек. Прогностичките фактори се користат за пресметување на степенот на релативниот ризик кај пациентот. [79]

Се користат три прогностички системи за да се пресмета ризикот за смртност од хронична миелоидна леукемија: Сокал, Еуро и ЕУТОС (Sokal, Euro и EUTOS). Четвртиот систем - оценката за долгорочно преживување -ELTS: $0.0025 \times (\text{возраст изразена во години}/10)^3 + 0.0615 \times \text{големина на слезената под левиот ребрен лак} + 0.1052 \times \text{бласти во периферната крв} + 0.4104 \times (\text{вредност на тромбоцити}/1000)^{-0.5}$, е развиен во 2016 година и става помал акцент на возраста како фактор на ризик. Тоа е така, затоа што повеќето пациенти денес имаат речиси нормално преживување и не умираат од ХМЛ. Други прогностички фактори присутни во времето на поставување на дијагнозата на ХМЛ, можат исто така да влијаат врз исходот и треба внимателно да се следат. Овие фактори вклучуваат процент на фиброза во примерокот од биопсија на коскената срцевина, како и дополнителни хромозомски аберации (анг. additional chromosome aberrations, ACA) во клетките за кои е потврдено дека содржат Филадельфија хромозом. [11]

Истражувањата за ХМЛ воспоставија историски пресвртници. За ХМЛ се карактеристични повеќе „први“ наоди во истражувањето на леукемијата и на малигните болести - воопшто, па дури и во хуманата медицинска историја. Дел од нив се: првиот случај именуван како леукемија во 1845 г., првиот жив пациент со ХМЛ дијагностициран во 1846 г., за првпат е употребен арсен во третманот на ХМЛ во 1865 г., ХМЛ е првата болест којашто е дефинирана како миелопролиферативно нарушување во 1846 г., Филадельфија (Ph) хромозомот е откриен во 1960 г., а првото откритие за транслокацијата на хромозомот 9 и 22 во 1973 г., ХМЛ е првата идентификувана како клонална хематолошка болест во 1977 г., првото откритие на онкогенот BCR/ABL во 1984 г., како и првата дизајнирана целна терапија за употреба со инхибитор на тирозин киназа (TKI) во 1998 г.

До крајот на XX век, терапијата со лекови за ХМЛ беше ограничена на неспецифични агенси како што се busulfan, hydroxyurea и interferon-alpha (IFN- α). Терапијата со IFN- α резултираше со супресија на Ph-позитивните клетки и подобрување на преживувањето, но имаше скромна ефикасност и значителна токсичност. Алогената трансплантација на матични клетки (allo-SCT) е курабилна, но носи ризици од морбидитет и морталитет. Allo-SCT е опција за помлади пациенти коишто имаат соодветен донатор на хематопоезиски матични клетки и се со добар „performance“ статус (мерка за општата добросостојба на пациентите со малигна болест и активностите во секојдневниот живот). Оваа мерка се користи за да се утврди дали пациентот може да прима хемотерапија, дали е неопходно прилагодување на дозата и како мерка за потребниот интензитет на палијативна нега, како мерка за квалитетот на животот. [73] Историски гледано, пациентите со ХМЛ не живееле повеќе од три до пет години, време за коешто болеста брзо се трансформирала од хронична леукемија во агресивна и фатална акутна леукемија. [4]

Терапевтскиот пејзаж на ХМЛ драматично се промени со развојот на малата молекула TKIs којашто потентно интерферира во интеракцијата помеѓу BCR::ABL онкопротеинот и аденозин трифосфатот (АТР), блокирајќи ја клеточната пролиферација на малигниот клон. Овој таргетиран пристап ја промени природната еволуција на ХМЛ, подобрувајќи ја стапката на 10-годишно преживување од приближно 20% на 80-90%. [80]

Широко прифатена цел на терапијата е да се постигне комплетен цитогенетски одговор по 18 месеци. Во ИРИС студијата, по следење од 8 години само 3% од пациентите кај кои е постигнат комплетен цитогенетски одговор, имале прогресија на болеста. Претходните начини за третман овозможувале просечно од 3 до 5 год. преживување. [29]

Во процесот на лекување, пациентите со ХМЛ се соочуваат со симптомите на болеста, токсичноста на третманот, неизвесноста за ефектите од третманот и предизвик за носење одлуки од животна или тераписка природа. Овие пациенти се соочуваат и со различен интензитет на страв за личниот опстанок, губење на слободата и ризик од инвалидитет. Несигурноста и емоционалниот замор поради потенцијално долгорочниот тек на болеста и финансискиот стрес, го зголемуваат ризикот за депресивно расположение, анксиозност и конфликтно однесување. [81]

Според Извештајот на Националниот регистар за рак на Македонија за периодот 2002-2018 година, вкупниот број на пациенти со ХМЛ во земјата изнесува 199, или во просек 18 нови случаи годишно. [28] Постои здружение на пациенти со ХМЛ со мисија за помош и поддршка на овие лица, како и невладини организации за помош и поддршка на болните со хематолошки малигни болести. Пациентите со ХМЛ коишто се здравствени осигуреници на Македонија, имаат можност да се лекуваат на УК за хематологија - Скопје и да добиваат бесплатна терапија со инхибитори на тирозин киназа.

1.2 Инхибитори на тирозин киназа

Во доцните 1980-ти и раните 1990-ти, истражувачите го препознаа потенцијалот на таргетирање на BCR-ABL протеинот како терапевтска стратегија. Ова доведе до развој на првиот TKI - иматиниб (Gleevec), од тим во Ciba-Geigy (сега Novartis) под водство на д-р Nicholas Lydon. Лекот, првично беше дизајниран да ја инхибира активноста на специфичните тирозин кинази вклучени во развојот на различни видови на рак.

Иматиниб е лек за орална хемотерапија дизајниран да го таргетира хибридниот протеин BCR-ABL, сигнален протеин на тирозин киназа кај пациенти со Филадельфија хромозом позитивна (+) хронична миелоидна леукемија. Од воведувањето на иматиниб, примената на TKI постојано се проширува, поради несомнено важната улога на тирозин киназите во клеточната сигнализација. [5] Иматиниб влезе во клинички испитувања кон

крајот на 1990-тите. Главното испитување објавено во 2003 година покажа извонредна ефикасност, со целосен цитогенетски одговор кај приближно 90% од новодијагностицираните пациенти со ХМЛ во хроничната фаза. Оваа стапка на одговор без преседан доведе до нејзино одобрување од страна на Управата за храна и лекови на САД (FDA) во 2001 година, означувајќи пресвртен момент во третманот на ХМЛ. Најчести BCR-ABL мутации кај пациенти резистентни на иматиниб се: M315I, M351T, E255K и G250E. [29]

По успехот на иматиниб, беа развиени дополнителни TKI за третман на случаи на резистенција и нетолеранција: dasatinib (Sprycel): одобрен во 2006 г., дизајниран да ги таргетира и активните и неактивните форми на BCR-ABL, нудејќи моќна алтернатива за пациенти отпорни на иматиниб; nilotinib (Tasigna): одобрен во 2007 г., покажа ефикасност против BCR-ABL мутации отпорни на иматиниб, обезбедувајќи друга опција за третман; bosutinib (Bosulif): одобрен во 2012 г., го таргетира BCR-ABL и е ефикасен кај пациенти со резистенција или нетолеранција на претходните терапии; ponatinib (Iclusig): одобрен во 2012 г., развиен за да ја таргетира мутацијата T315I, мутација поврзана со резистенција на други TKI, asciminib (Scemblix): одобрен во 2021 г., TKI од третата генерација што конкретно го таргетира ABL миристоилскиот џеб, обезбедувајќи нов механизам на дејство за случаите резистентни на претходно ординираната терапија, olverembatinib (Nelic): одобрен во 2021 г. во Кина за третман на возрасни пациенти со TKI-резистентни CP-CML или AP-CML кои содржат T315I мутација, radotinib (Supect) одобрен во 2012 г. во Јужна Кореја и flumatinib којшто е одобрен во Кина во 2019 г. [56, 71] На македонските осигуреници со ХМЛ достапни им се: imatinib, nilotinib и dasatinib, а од скоро ponatinib и asciminib се достапни за ограничен број на пациенти.

Во развојниот процес на ХМЛ се вклучени бројни мутации, дисрегулации и прекумерна експресија на протеински кинази. Околу 1 на секои 40 човечки гени кодираат за протеин киназа и речиси половина од тие гени се мапираат на локусот на болеста или на ампликоните на малигната болест. [16] Интересот за инхибиторите на протеин киназа започнал со одобрувањето од страна на Агенцијата за храна и лекови - FDA на инхибиторот на тирозин киназа (TKI) иматиниб во 2001 година. Лекувањето на хроничната миелоидна леукемија (ХМЛ) се промени и ХМЛ еволуираше од една малигна болест опасна по живот, во болест којшто може да се контролира. [55]

Инхибиторите на тирозин киназа (TKI) се класа на лекови коишто го блокираат дејството на тирозин киназите, ензими кои се вклучени во сигналните патишта кои ја регулираат делбата, преживувањето и метаболизмот на клетката. Овие инхибитори се користат првенствено во третманот на хронична миелоидна леукемија (ХМЛ), но и на други малигни тумори, со таргетирање на специфичните тирозин кинази поврзани со пролиферацијата на канцерогените клетки. [54]

Механизмот на дејство на инхибиторите на тирозин киназа е преку: 1. Таргетирање на специфични кинази: TKI се врзуваат за АТФ-врзувачкото место на тирозин киназите, спречувајќи ја фосфорилацијата на остатоците од тирозин на целните протеини. Оваа фосфорилација е клучна за активирање на сигналните патишта кои промовираат раст и делба на клетките. 2. Блокирање на онкогената сигнализација: со инхибиција на дејството на аберантните кинази (како што е BCR-ABL1 кај ХМЛ), TKI ги нарушуваат сигналните каскади што доведуваат до неконтролирано размножување и преживување на клетките на ракот. 3. Селективност: Повеќето TKI се дизајнирани за да се селективно насочени кон специфични кинази, што помага да се минимизираат ефектите врз нормалните клетки и да се намалат несаканите ефекти. [55]

Лекувањето со TKI може да доведе до компликации и затоа за третманот на ХМЛ треба да се грижи специјално обучен персонал за да одговори на посебните потреби на секој пациент. Многу пациенти во хронична фаза на ХМЛ добро одговараат кон лекувањето и достигнуваат речиси нормален животен век. Некои пациенти имаат можност да достигнат стабилен длабок молекуларен одговор, (анг. deep molecular response, DMR). Овие пациенти исто така можат да се сметаат за соодветни кандидати за прекин во лекувањето со TKI и натамошен живот без лекови. Ова се нарекува ремисија без терапија (анг. treatment-free remission, TFR). Оваа крајна цел на лекувањето може да биде достапна само за мал број пациенти коишто имаат пристап до ефикасни лекови и квалитетно следење на болеста. За повеќето пациенти, главните цели на лекувањето вклучуваат постигнување на длабок молекуларен одговор и нормално преживување. [10]

Ензимите на тирозин киназа (TKs) може да се категоризираат во рецепторни тирозин кинази (RTKs), нерецепторни тирозин кинази (NRTKs) и мала група кинази со двојна специфичност (DSK) кои можат да фосфорилираат серин, треонин и резидуи на тирозин.

RTK се трансмембрански рецептори кои вклучуваат васкуларни ендотелијални рецептори за фактор на раст (VEGFR), рецептори за фактор на раст добиени од тромбоцити (PDGFR), фамилијата на рецептори за инсулин (InsR) и фамилијата на рецептори ErbB, кое вклучува рецептори за епидермален фактор на раст (EGFR) и човечки епидермален фактор на раст рецептор-2 (HER2). NRTK се цитоплазматски протеини кои се состојат од девет фамилии, вклучувајќи Abl, Ack, Csk, Fak, Fes/Fer, Jak, Src, Syk/Zap70 и Tec, со додавање на Brl/Sik, Rak/Frk, Rlk/Txk, и Crm, кои спаѓаат надвор од деветте дефинирани фамилии. Најзабележителен пример за DSK се митоген-активирани протеин киназа кинази (MEKs), кои главно се вклучени во MAP патиштата. [82]

За најсоодветен пристап за иницијално третирање на пациентот се смета дека е стратегијата imatinib-first. Овој приод според cost-effectiveness се покажа како најисплатлив, дури и со инкорпорирање на stop-treatment TKI. Иако TKI од втората и третата генерација нудат некои предности, како што е брз и длабок одговор, треба стратешки да се вклучуваат во алгоритмот на третманот. Употребата на иматиниб како терапија од прва линија со внимателно следење на молекуларниот одговор и брзо префрлање на TKI од втора генерација по индикација, може да го направи третманот на ХМЛ поисплатлив без да се загрози целокупното преживување. [83]

1.3 Квалитет на живот на лицата со хронична миелоидна леукемија

Американската агенција за храна и лекови (FDA) пред десетина години го вовеле терминот „исходи пријавени од пациентите“ (PROs), којшто е заеднички израз којшто опфаќа повеќе различни термини. PRO се дефинира како мерење на кој било аспект на здравствената состојба на пациентот што доаѓа директно од пациентот, без толкувањето на одговорите на пациентот од страна на клиничарот или кого било друг. [50] Затоа, без оглед на тоа што се мери и без оглед на специфичните прашалници што се користат, најважниот аспект е дека овие информации треба да се собираат од самите пациенти.

Во арената на ХМЛ, доминираат насочени лекови кои треба да се администрираат доживотно, па од суштинско значење е да се добијат информации за квалитетот на животот на пациентите за посеопфатна проценка на ефективноста на третманот. [51] Оваа информација сепак не може да се добие или заклучи со кој било друг тип на стандардна мерка која традиционално се собира во клиничките истражувања, како што е CTCAE -

Common Terminology Criteria for Adverse Events (Заеднички критериуми за несакани настани). Системот CTCAE е златен стандард за споредување на токсичноста на лековите во RCT (рандомизираниите клинички студии) и има значајна улога во информирањето за потенцијалната опасност на различните лекови врз животот на пациентот. Многу од CTCAE-кодираниите токсичности се биохемиски или лабораториски абнормалности (продолжување на QT интервалот, анемија, неутропенија) што може да се евидентираат објективно, бидејќи тие во голема мера се потпираат на лабораториски испитувања. Сепак, постои и друга категорија на АЕ (иако мал дел од целосната листа на CTCAE) кои може да се сметаат како симптоматска токсичност (на пр. сензорна невропатија, гадење, замор, болка и дијареја) кои ги доживуваат пациентите, но чиешто оценување, како и внесување во медицинската историја ги вршат докторите. [58]

Аналогно на дефиницијата за здравје на Светската здравствена организација, квалитетот на живот се дефинира како зачувување на добросостојбата на пациентот и неговите функции во однос на физичките, емоционалните, менталните, социјалните и бихејвиоралните аспекти на животот. Самоперцепцијата на здравјето кај пациентите со ХМЛ претставува важен сегмент во проценката на нивниот квалитет на живот. [59]

Квалитетот на животот на еден поединец генерално е базиран на неговата перцепција за личната позиција во контекст на културата и системите на вредности во рамките на животната средина и пошироко, како и во однос на лично поставените цели, очекувања, стандарди и грижи. [8]

Квалитетот на животот (QoL) за пациентите со хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) може да варира врз основа на неколку фактори, вклучувајќи го стадиумот на болеста, одговорот на третманот, несаканите ефекти на лековите, психолошкото влијание и целокупната здравствена состојба. [84]

Со воведувањето на таргетираната терапија, многу пациенти со ХМЛ можат да постигнат долготрајна ремисија и добар квалитет на живот. Овие лекови значително ги подобрија резултатите и им овозможија на многу пациенти да живеат релативно нормален живот. [85] Сепак, особено во земјите во развој, достапноста до целата палета на TKI, а некаде и тоа што воопшто ги нема, претставува голем проблем. [75]

TKIs генерално добро се поднесуваат, но тие можат да имаат несакани ефекти како: замор, гадење, грчеви во мускулите, осип на кожата и гастроинтестинални тегоби. Соодветното третирање на овие несакани ефекти може да влијае на секојдневниот живот на пациентот и да влијае на нивната севкупна благосостојба. [86]

Дијагнозата на ХМЛ може да има значително емоционално и психолошко влијание врз пациентите. Анксиозноста, депресијата и загриженоста за долгорочните ефекти од третманот и прогресијата на болеста може да влијаат врз квалитетот на нивниот живот. Поддршката од здравствените работници, групите за поддршка и услугите за советување може да бидат од корист. [87]

Симптомите на анемичен синдром, замор и ноќно потење, може да влијаат на нивото на енергија и способноста на пациентот со ХМЛ за да ги извршува секојдневните активности. Решавањето на овие симптоми преку соодветно третирање и поддршка може да го подобри нивниот квалитет на живот. [88]

Третманот на ХМЛ и појавата на несакани ефекти може да влијаат на способноста на пациентот да работи или да учествува во социјални активности. Урамнотежувањето на распоредот за третман, менаџирањето на несаканите ефекти и одржувањето на чувството за „нормалност“, може да биде голем предизвик. [91]

Многу пациенти со ХМЛ можат да водат исполнет живот (особено кога рано е поставена дијагнозата) со ефективен третман и со редовно следење. Континуираниот напредок во третманите и стратегиите на менаџмент на заболувањето, придонесуваат за подобрување на долгорочниот исход и квалитетот на животот на лицата со ХМЛ. [90]

Мултидисциплинарен пристап којшто вклучува ангажирање на давателите на здравствени услуги преку емоционална поддршка, давање насоки за пристап до информации и едукација за болеста и опциите за третман е од суштинско значење за да се оптимизира квалитетот на животот на лицата кои живеат со ХМЛ. Редовната комуникација помеѓу пациентите и нивниот тим за здравствена заштита е од клучно значење за решавање на проблемите и обезбедување на најдобро можно управување со болеста и нејзиното влијание врз секојдневниот живот. [89]

Кога QoL се занимава со здравје и болест, тоа обично се нарекува квалитет на живот поврзан со здравјето (HRQoL). HRQoL е повеќедимензионален термин којшто широко се користи за мерење на здравствената заштита и интервенцијата во системот за здравствена заштита. Тој ги надминува индикаторите за јавното здравје, очекуваниот животен век и причините за смрт, и се фокусира на ефектот врз квалитетот на животот како резултат на здравствениот статус што посебно опфаќа благосостојба, како и задоволство од животот во однос на здравствената состојба. [4]

Да се живее една година во совршено здравје не може да се цени исто како да се живее една година со болест. Сепак, различни пациенти може да покажат различни одговори за животот во присуство на болест. Ова се нарекува преференцијална вредност. HRQoL ги мери скалите за преференцијални вредности, користејќи прашалници како што се SF-36, EuroQol EQ-5D-5L и WHOQOL. Гдини на живот коригирани во однос на квалитетот (QALY) ги проценува годините на личноста на одредени нивоа на здравје. Обично се мери на скала од нула (смрт) до 1 (совршено здравје) со доделување на различни тежини на потенцијалните здравствени состојби. Употребата на QALY овозможува инкорпорирање на негативните последици од третманот како што е перцепцијата на болката и состојби кои се хронични, но може да имаат влијание врз должината на животот. [92]

Поради напредокот во третманот, пациентите со ХМЛ сега имаат сличен животен век како и општата популација. Поради извонредното преживување на пациентите третирани со TKIs, преваленцијата на болеста рапидно се зголемува низ целиот свет. Сепак, со ова зголемено преживување и зголемена преваленција треба да се стави поголем акцент на управувањето со несаканите ефекти за да се максимизира квалитетот на животот поврзан со здравјето на пациентите со ХМЛ. За почеток, давателите на здравствени услуги треба да се свесни за влијанието на оваа болест и третманот врз квалитетот на животот на пациентите поврзан со здравјето. Решавањето на различните проблеми што се појавуваат е најважното во подобрувањето на квалитетот на животот на пациентите поврзан со здравјето. [12]

Иако пациентите со ХМЛ имаат среќа да имаат одлична терапија за контрола на нивната болест, повеќето од нив не водат нормален живот поради намалениот квалитет

на живот поврзан со здравјето којшто е поврзан со долгорочниот третман. Ова ја оспорува идејата дека истражување повеќе не е потребно за ХМЛ. Лекувањето на ХМЛ, т.е. да нема знаци за болест и да нема потреба од секојдневен третман, треба да остане крајната цел. [12]

Од фаза 3 на RCT IRIS, јасно се согледува супериорноста на исходите на QoL за пациентите третирани со иматиниб наспроти оние што се лекуваат со стандардна интерферонска терапија. [52, 53] Оваа добро спроведена анализа може да се смета за важна пресвртница во науката за ХМЛ и, интересно, разликата детектирана во резултатите од QoL помеѓу групите за третман е една од најголемите досега забележани во RCT спроведени кај пациенти со малигни болести. Пациентите беа следени до 18 месеци за да се процени QoL, во текот на времето. [29, 52]

Првите податоци засновани на докази во врска со долгорочното влијание на QoL (просечно време од дијагнозата од 5 години) на TKI беше објавено во 2011 година. Оваа студија го спореди QoL профилот на 422 CP-CML пациенти кои реагираат (т.е. барем во CCyR) при третман од прва линија со иматиниб со оној на нивните врсници во општата популација и откриле дека пациентите на возраст од најмалку 60 години имале профил на QoL сличен на оној на нивните врсници во општата популација. Сепак, пациентите на возраст помеѓу 18 и 59 години пријавиле значително полоши резултати на QoL отколку нивните врсници во општата популација. [42]

Друг важен резултат, во согласност со наодите од студијата IRIS е дека профилот на QoL на жените генерално е полош од оној на мажите. Оваа студија за првпат покажа дека иако реагираат на терапија, помладите пациенти се најпогодени од терапијата и затоа треба да добијат посебно внимание. Проценката на симптомите пријавени од пациентите во оваа студија покажа дека најраспространет е заморот како симптом на кое било ниво, при што го пријавиле 82% од пациентите. [44, 52]

Покрај тоа; едем, мускулно-скелетни болки, мускулни грчеви и замор беа пријавени како тешки во најмалку една четвртина од вкупниот примерок. Дополнителна мултиваријантна анализа од иста популација, покажа дека на сите испитани варијабли поврзани со болеста, дека само заморот има конзистентна поврзаност кај сите QoL димензии. Дури и малите разлики во тежината на замор одговараа на клинички значајни

оштетувања кај сите физички и психички QoL домени, што укажува на важноста на насочување на заморот кон евентуално подобрување на поопштите аспекти на QoL. Уште еден наод од оваа студија беше дека заморот не се јавува сам по себе, туку во кластер со други симптоми, особено мускулно-скелетни болки и мускулни грчеви. Овие податоци сугерираат дека третирањето на симптомите е исто така од огромно значење кај пациентите кои неколку години успешно се лекуваат со истиот лек. [62]

Студија објавена во *Leukemia* од страна на истражувачи од GIMEMA упатува на тоа дека хроничниот замор е главниот фактор што го ограничува HRQoL кај пациентите со ХМЛ кои се поставени на терапија со Imatinib. [19]

Efficace, F. et al во студија од 2012 г. ги истражуваат аспектите поврзани со квалитетот на животот (HRQoL) кои се највреднувани од страна на пациентите со хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) коишто примаат таргетирана терапија (ТТ) и ги споредуваат перцепцијата на пациентите со онаа на здравствените работници. Пациентите и здравствените работници беа замолени да ја оценат и рангираат важноста на предефинираната листа од 74 HRQoL аспекти на потенцијална важност за пациентите со ХМЛ. И едните и другите се согласија дека следниве пет аспекти се најважни: замор, мускулни грчеви, оток, грижи и неизвесност за здравствената состојба во иднина и важноста на социјалната поддршка во справувањето со болеста. Сепак, разликата во рангирањето помеѓу двете групи беше значителна во однос на другите истражени аспекти на HRQoL. Пациентите ги вреднуваа некои прашања поврзани со симптомите многу повисоко од здравствените работници, со што сугерираа дека подобро управување со симптомите може да биде клучниот аспект за подобрување на HRQoL на пациентите со ХМЛ. [41]

Во студија од 2011 г. од Efficace F. et al објавена во *Blood*, увидено е дека пациентите со ХМЛ на возраст од 60 г. или повозрасни имале HRQoL профил многу сличен на оној што го пријавила општата популација. Жените имале полош профил од мажите кога секоја била споредувана со нивните врсници во општата популација. Заморот беше најчесто пријавениот симптом. HRQoL на пациентите со ХМЛ е споредлив со оној на популационите норми во многу области, сепак, помладите и женските пациенти се чини дека ги пријавуваат главните ограничувања. [42]

Во израелската студија изработена од Shacham Abulafia A. et al., пациентите поставени на терапија со dasatinib и nilotinib, компарирани со пациентите поставени на терапија со imatinib, биле две децении постари, имале подолго времетраење на болеста и тековен третман, со помалку ограничувања во дневните активности, помалку замор, помал степен на нарушена слика на телото и помалку епизоди на болка. Слично на тоа, тие имале подобро емоционално функционирање, биле помалку загрижени/под стрес/депресивни/нервни и позадоволни од нивниот третман. Не само што возраста се поврзува со тековните третмани, туку предвидува и како пациентите го перципираат QoL. Младите пациенти изразиле поизразено намален квалитет на живот во споредба со постарите пациенти. [43]

Студија од Малезија од 2021, покажа проценка на HRQoL со EQ-5D-5L и VAS кај пациенти со ХМЛ во долината Кланг. Вкупниот HRQoL на пациентите со ХМЛ бил повисок од општата популација. Значајните фактори на ризик како што се полот и возраста на дијагнозата биле поврзани со подобар HRQoL на испитаниците. Без оглед на типот на TKI што се користел, ниту која фаза на ХМЛ првично била дијагностицирана кај пациентите, овие фактори немале никакво влијание врз HRQoL на овие пациенти. Секој TKI е доволно добар за да ги елиминира симптомите на болеста и да ги избрише грижите на пациентот, со што пациентите со ХМЛ пријавиле подобар квалитет на живот од типичните пациенти со малигна болест, па дури и од општата популација. [16]

Од друга страна пак, Hewison A. et al. во студија од 2020 г. покажа колку е значајно влијанието на третманот на ХМЛ со TKI врз благосостојбата на пациентот и секојдневниот живот. Пациентите се соочувале со несакани ефекти од третманот и промени во нивната психичка и физичка благосостојба. Ова треба да се препознае во интервенциите за подобрување на едукацијата, поддршката и обезбедувањето на соодветна грижа. [40]

Со синтеза на најцврстите докази во оваа област, со систематско пребарување на литература во PubMed се идентификувани и сумирани оригиналните студии кои ги анализирале PRO кај пациенти со ХМЛ. Овие студии се хетерогени во однос на целта, дизајнот и методологијата на PRO. Сепак, од некои од нив може да се извлечат значајни заклучоци. Интересно е што повеќето студии се објавени во последните 10 години, што укажува на зголемениот интерес на заедницата за ХМЛ во генерирање на податоци за PROs за да продолжи да се подобрува водењето на пациентите. [58]

Пациентите со хронична миелоидна леукемија во некои култури може да бидат социјално стигматизирани и да се соочуваат со проблеми во прифаќањето како подеднакво вредни и способни чинители во општеството. Социјалната изолација штети на нивното социјално функционирање, психичка благосостојба и квалитет на живот. [76]

Голем дел од популацијата не се запознаени со оваа дијагноза, третманот и преживувањето, што доведува до недоразбирање и може да резултира со несоодветни коментари или претпоставки за болеста, затоа што вообичаено малигните болести се врзуваат со смртноста, а самиот назив - леукемија, може да предизвика страв и заблуда.

Понекогаш, пациентите се чувствуваат осудени или изолирани затоа што околината ги детектира како терминално болни, иако најголем дел од пациентите ефикасно се лекуваат со постоечкиот начин на третман.

Животот со хронична болест како ХМЛ може да доведе до замор и други симптоми кои можеби не се видливи за околината. Ова може да доведе до недоразбирања за енергијата и способностите што ги поседува пациентот, поттикнувајќи чувство на фрустрација и изолација. [77]

Понекогаш, пациентите со ХМЛ, може да се повлечат од социјалните интеракции поради стравот дека ќе бидат третирани поинаку, а може да се плашат од дискриминација или губење на работата, што може да влијае на нивното ментално здравје и напредокот во кариерата.

На некои пациенти може да им бидат корисни пациентските здруженија, бидејќи дават можност за споделување и за поврзување со други лица коишто ги разбираат нивните стравови, грижи и потреби.

Подигнувањето на свесноста на јавноста за ХМЛ може да помогне да се намали стигмата, овозможувајќи им на пациентите да се чувствуваат поддржани и разбрани.

1.4 Несакани ефекти од терапијата со TKI

По воведувањето на иматиниб и другите инхибитори на тирозин киназа, прогнозата за хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) е драстично подобрена. Фазата 3 од Меѓународната рандомизирана студија за испитувањето на Интерферон наспроти STI571 (IRIS) го обележа третманот на оваа болест и документира дека пациентите

дијагностицирани со ХМЛ во хронична фаза (ХФ) коишто се третирани со иматиниб имаат 8-год. OS од 85% и PFS во фазата на акцелерација (ФА) или бластна криза (БК) од 92%. [44]

Откако иматиниб беше одобрен во 2001 г., терапевтскиот арментаариум за ХМЛ беше збогатен со други TKI како што се: нилотиниб, дасатиниб, босутиниб, понатиниб, асциминиб, олверембатиниб, радотиниб. Додека некои од несаканите настани врзани со овие TKI се заеднички за сите, како што се гадење и замор, други се посспецифични за даден лек. Во секој случај, постојат докази кои укажуваат дека појавата на АЕ има тенденција да се намалуваат со текот на времето и дека тешките АЕ не се вообичаени кај сите TKI. Надворешната валидација на резултатите од рандомизирани контролирани испитувања (RCTs) со воведувањето на TKI во третманот на ХМЛ е потврдено со долгорочното подобрување на преживувањето документирано со големи искуства од една институција и студии засновани на населението. [45] Долгорочно преживување на CP-CML пациенти кои биле во стабилна ремисија на болеста (комплетен цитогенетски одговор [CCyR]) и во третманот со иматиниб се покажа дека не е статистички различен од оној на општата популација. [46]

Се препорачува иницијален третман со кој било TKI одобрен за третман во прва линија (т.е. иматиниб, нилотиниб или дасатиниб) и доживотен третман со TKI во случаи на оптимален одговор во рутинската пракса. Сепак, резултатите од студии за регистрација за подобрување на нилотиниб и дасатиниб во првите редови: ENESTnd и DASISION покажа дека TKI од втората генерација промовираат побрзи и подлабоки одговори (MMR и CCyR) отколку иматиниб, но тоа не се претвори во статистички значаен подобрен долгорочен OS. [47,48] Ова сценарио нашироко илустрира зошто изборот на третман на TKI стана предизвик и треба да вклучи разгледување на неколку фактори, вклучувајќи коморбидитети, толеранција на терапијата и прогностички фактори. [49]

Лековите за долгорочен третман на пациентите со ХМЛ имаат поврзани несакани ефекти. Многу внимание се посветува на токсичноста од степен 3. (тешки) и 4. (опасни по живот) пријавени во клиничките испитувања, бидејќи тие може да доведат до прекин на лекот, хоспитализација или смрт. Сепак, дури и степенот 1. (лесна) и 2. (умерена) токсичност се забележливи кај популацијата на пациенти со ХМЛ бидејќи, ако тие се несакан ефект на TKI за којшто е потребно доживотно дневно дозирање, пациентите најверојатно ќе мора да живеат со овие ефекти до крајот на нивниот живот. Општо

земено, токсичност од 1. степен може да се ублажи со одмор, додека токсичност од 2. степен ги ограничуваат активностите во секојдневниот живот (подготовка на оброци, пазарење, користење на телефон и управување со пари). На пример, дијареја од 2. степен е 4-6 столица/ден; јасно е дека ова би го нарушило секојдневниот живот на пациентот. Ова беше докажано во студијата на Guerin et al. (2014), во која истражувачите ги корелираат несаканите настани од низок степен со самопријавениот квалитет на живот поврзан со здравјето на пациентите вклучени во испитувањето ENESTnd. Испитувањето ENESTnd беше големо испитување кое рандомизираше 846 пациенти со новодијагностицирана ХМЛ на иматиниб 400 mg дневно, нилотиниб 300 mg двапати дневно наспроти нилотиниб 400 mg двапати дневно. Дури и низок степен (односно, 1. или 2. степен) несакани ефекти на гастроинтестиналниот систем, на крвта, на лимфниот систем, мускулно-скелетни, општи и психијатриски нарушувања, беа значително корелирани со извештаите на пациентите за нивниот квалитет на живот поврзан со здравјето. [13] Најчестите несакани ефекти се од 1. и 2. степен, а токсичноста од 3. или 4. степен би резултирала или со прекин на лекот или со прилагодување на дозата додека не се реши несаканиот настан или не се намали на 1. или 2. степен.

Иматиниб

Иматиниб селективно ја инхибира BCR-ABL тирозин киназата, со што ги спречува низводните сигнални патишта кои промовираат клеточна делба и ја инхибираат апоптозата. Биорасположивоста му е приближно 98% кога се зема орално, полуживотот му е околу 18 часа, што овозможува дозирање еднаш дневно. Чести несакани настани можат да се: гастроинтестинални тегоби: гадење, повраќање, дијареја, абдоминална болка; задршка на течности: периферни едеми, а понекогаш и асцит; осип на кожата: од лесен до умерен степен; замор. Посериозни несакани настани може да се: хепатотоксичност (покачени хепатални ензими); кардиоваскуларни проблеми (ризик од срцева слабост, особено кај пациенти со веќе постоечки состојби); миелосупресија: анемија, тромбоцитопенија и неутропенија; остеонекроза: ретка, се карактеризира со постојана болка во коските. Инхибитори/индуктори на: истовремената употреба на силни инхибитори CYP3A4 на (на пр., кетоконазол) или индуктори на CYP3A4 (на пр. рифампин) може да ги смени нивоата на иматиниб, што бара прилагодување на дозата. [60]

Во една студија од Kalmanti et al (2015) за долгорочно следење на пациенти со ХМЛ, 1503 пациенти примиле иматиниб, а 1379 примиле монотерапија со иматиниб. Од нив, 406 пациенти примиле иматиниб 400 mg. Со просечно следење од 7 години, 8-годишната веројатност да има барем една нехематолошка несакана реакција била 64.5%, а кај пациентите кои примале иматиниб 400 mg дневно, 11.8% имале најмалку еден нехематолошки 3.-4. степен на токсичност. Најчесто пријавени несакани настани од 1. и 2. степен биле едем (38%), гастроинтестинална токсичност (35%), мијалгија (22%), замор (14%), кожни промени (18%), мускулно-скелетно засегање (18%) и конституционални симптоми (8%). Интересно, повеќето несакани настани се случиле во првите 1-3 години од третманот со иматиниб и не беа забележани нови доцни несакани настани. [14]

Нилотиниб

Нилотиниб селективно го инхибира BCR-ABL и има поголема моќ во споредба со иматиниб, особено против мутации отпорни на иматиниб. Биорасположливоста му е приближно 30% кога се зема орално, а полуживотот му е околу 15 часа, што овозможува дозирање двапати дневно. Најчести несакани настани се: главоболка (36%), гадење (31%), осип (30%), чешање (14%), замор (11%) и алопеција (7%). [10] Сериозни несакани настани се: кардиоваскуларни (продолжување на QT интервалот - ризик од сериозни аритмии, артериска оклузија, исхемична срцева болест, цереброваскуларни настани и периферна артериска болест); хепатотоксичност и панкреатитис. Со подолгорочно следење на 2 и 3 години, немаше влошување или зголемување на токсичноста. Сепак, кардиоваскуларната токсичност е еден од долгорочните несакани настани кои се особено загрижувачки. Во 5-годишното следење на студијата ENESTnd, стапките на кардиоваскуларни компликации беа: 2.1%, 6.8% и 12.6% за иматиниб 400 mg на ден, нилотиниб 300 mg два пати на ден и нилотиниб 400 mg два пати на ден, соодветно. [15]

Дасатиниб

Дасатиниб е TKI од втора генерација што ги инхибира BCR-ABL и другите кинази, вклучително и киназите од фамилијата SRC, обезбедувајќи поширока антитуморска активност во споредба со иматиниб. Биорасположливоста му е приближно 14% кога се зема орално, а полуживотот му е околу 5-6 часа, за што е потребно дозирање двапати дневно. Најчести несакани настани се: појава на плеврален излив; гастроинтестинални

симптоми: дијареја, гадење и абдоминална болка; замор. Сериозни несакани ефекти се: пулмонална артериска хипертензија; продолжен QT интервал (зголемен ризик од срцеви аритмии), гастроинтестинална перфорација, тешка хематолошка токсичност: тромбоцитопенија и неутропенија. Во текот на тригодишното следење во склоп на студијата DASISION (DASatinib наспроти Imatinib во третман на нетретирани пациенти со CML), [6] беа пријавени следните несакани настани од 1. или од 2. степен: едеми (29%), мијалгија (23%), гадење (10 %), дијареја (20%), осип (13%), главоболка (13%) и замор (9%). Немаше зголемување на инциденцијата на несакани дејства во првите 3 години. Сепак, во текот на петгодишното следење, инциденцијата на плеврални изливи со дасатиниб продолжи да се зголемува со 29% од пациентите кои севкупно доживеале плеврален излив, а 90% од пациентите кои развиле плеврален излив имале плеврален излив од 1. или 2. степен. Просечното време за развој на излив беше 114 недели со опсег од 4-229 недели. [7] Изливот од 1. степен е асимптоматски, додека изливот од 2. степен е симптоматски излив којшто бара интервенција, како што се диуретици или до две терапевтски торакоцентези. Во текот на шестгодишното следење на пациентите кои примале дасатиниб по неуспех/нетолеранција на иматиниб, 670 пациенти примале дасатиниб во 4 различни режими/доза. Стапката на несакани ефекти не се зголеми по 2 години, сепак, пациентите продолжија да доживуваат несакани ефекти од 1. или 2. степен до 6 години. Стапките на токсичност од 1. или 2. степен беа: 46% со главоболка, 45% со мускулно-скелетна болка, 37% со дијареја, 33% со замор, 31% со диспнеја, 29% со артралгија, 22% со хеморагија, 21% со абдоминална болка, 21% со гадење и 20% со плеврален излив. [8]

Понатиниб

Понатиниб е моќен TKI кој го инхибира BCR-ABL, вклучувајќи варијанти отпорни на други TKI (на пр., T315I мутација). Тој е дизајниран да ги надмине механизмите на резистенција. Биорасположивоста му е приближно 100% поради неговата формулација, а полуживотот му е околу 24 часа, што овозможува дозирање еднаш дневно. Најчести несакани настани се: миелосупресија (анемија, неутропенија и тромбоцитопенија), замор и осип. Сериозни несакани настани може да се: тромбоемболични настани поради зголемен ризик од артериска оклузија (срцев удар, мозочен удар); хепатотоксичност; панкреатитис (абдоминална болка, гадење и повраќање). [61]

Босутиниб

Босутиниб е одобрен за возрасни пациенти со: ХМЛ во хронична фаза кои имале резистенција или нетолеранција на претходната терапија и за ХМЛ во фаза на акцелерација, или Ph+ ALL. Во неодамнешното ажурирање на испитувањето BELA, 500 пациенти со ХМЛ беа рандомизирани на иматиниб или босутиниб. За пациенти кои примале босутиниб на 2 години, пациентите ги пријавиле несаканите ефекти од 1. или 2. степен: дијареја - 58%, гадење - 31%, повраќање - 31%, осип - 22%, главоболка - 12%, замор за 12%. - артралгија - 7%. Босутиниб се зема орално, еднаш дневно. [105]

Асциминиб

Асциминиб е нов TKI специјално дизајниран да го таргетира протеинот BCR-ABL кај ХМЛ. Асциминиб е прв алостеричен инхибитор на BCR-ABL. Се врзува за различно место на протеинот од традиционалните TKI, обезбедувајќи уникатен механизам за инхибирање на растот на леукемичните клетки. Ова го прави особено корисен за пациенти кои развиле отпорност на други TKI. Одобен е за третман на возрасни пациенти со: ХМЛ во хронична фаза коишто имале резистенција или нетолеранција на два или повеќе претходни TKI, вклучително и иматиниб. Асциминиб се зема орално, еднаш дневно. Асциминиб генерално добро се поднесува. Вообичаени и сериозни несакани ефекти вклучуваат: главоболка, замор, гадење, дијареја, тромбоцитопенија, неутропенија, нарушена хепатална функција и покачување на нивото на хепаталните ензими (следењето на тестовите за функцијата на црниот дроб е од суштинско значење), кардиоваскуларни настани, алергиски реакции. [106]

Олверембатиниб

Олверембатиниб е селективен TKI кој го таргетира протеинот BCR-ABL. Засега е одобрен само во Кина за третман на ХМЛ, особено во случаите кога пациентите развиле резистенција на другите TKI. Олверембатиниб делува како ATP-компетитивен инхибитор на BCR-ABL, специјално дизајниран да таргетира различни мутации во генот BCR-ABL. Ова го прави ефикасен за пациенти кои имаат мутации кои даваат отпорност на TKI од првата и втората генерација. Првенствено е индициран за третман на возрасни со ХМЛ во хронична фаза, фаза на акцелерација или бластна криза коишто имаат резистенција или нетолеранција на претходни терапии. [106]

Радотиниб

Радотиниб е втора генерација TKI, развиен како супериорна алтернатива на иматиниб за лекување на ХМЛ. Развиен е во Јужна Кореја и е одобрен од Корејската администрација за храна и лекови (MFDS) во 2012 г. за пациенти со ХМЛ во хронична фаза (CML-CP), резистентни на иматиниб. Механизмот на дејство е сличен на нилотиниб, но со подобрена селективност кон BCR-ABL онкогената протеин-киназа. Подобро се врзува за BCR-ABL во споредба со иматиниб, што го прави поефикасен кај пациенти отпорни на првата генерација TKI. Според студиите, радотиниб покажува повисоки стапки на молекуларен одговор во споредба со иматиниб и подобра толеранција и помалку несакани ефекти во однос на другите TKIs од втора генерација. Покажува активност против одредени мутации на BCR-ABL, но не е ефикасен против T315I мутацијата (за која понатиниб или асциминиб се подобри опции). Вообичаено дозирање е 400 mg двапати дневно *per os*. Несакани ефекти: благо до умерено зголемување на црнодробните ензими, гастроинтестинални симптоми (наузеа, дијареја), мала веројатност за кардиоваскуларни компликации во споредба со други TKIs. [108]

Флуматиниб

Флуматиниб е второгенерациски TKI. Клиничките студии покажаа дека флуматиниб, кога се користи како прва линија терапија за пациенти со ХМЛ во хронична фаза, резултира со повисоки стапки на одговор во споредба со традиционалните третмани. Имено, тој покажа супериорна ефикасност и помала инциденција на несакани ефекти во споредба со иматиниб. Кај пациенти кои се резистентни или нетолерантни на други TKI, флуматиниб се покажа ефикасен како последователна опција за третман. Флуматиниб покажува поволни фармакокинетски својства, вклучително и способност да ја премине хематоенцефалната бариера, што е поволно за лекување при зафаќање на централниот нервен систем. Дополнително, тој покажа моќни инхибиторни ефекти против различни мутации BCR-ABL1, вклучувајќи ги и оние поврзани со отпорност на други TKI. Вообичаени несакани ефекти вклучуваат миелосупресија, црнодробна инсуфициенција и инфекции. Флуматиниб е одобрен од страна на Националната администрација за медицински производи (NMPA) во Кина за третман на пациенти со новодијагностицирана хронична миелоидна леукемија во хронична фаза (CML-CP). [109]

2. МОТИВ

Со пронаоѓањето на новите, иновативни лекови настана револуција во третманот на хематолошките малигни болести, особено во последните 20 години.

Терапијата со инхибитор на тирозин киназа во голема мера им го продолжи животот на пациентите со хронична миелоидна леукемија. Стапката на смртност кај пациентите дијагностицирани со ова заболување е сигнификантно намалена.

Доскоро, претходно фаталната хронична миелоидна леукемија стана излечива благодарение на терапијата со инхибитор на тирозин киназа, којшто уште се нарекува и „магичен куршум“.

Мотивот за изработка на овој магистерски труд произлезе од фактот дека би било од значаен јавноздравствен интерес за првпат да се истражи квалитетот на животот на пациентите со хронична миелоидна леукемија во Македонија поставени на терапија со еден од четирите достапни инхибитори на тирозин киназа (imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib).

Дополнителен мотив е и можноста којашто ја дава ова планирано истражување во правец на споредба на добиените согледувања со резултатите произлезени од други слични студии во светот. Ова потенцијално се однесува на согледувањата за квалитетот на животот и степенот на вклученост на овие пациенти во секојдневното живеење што би ја отворило и можноста за проширување на палетата на целна (target) терапија - инхибитор на тирозин киназа за третман на хронична миелоидна леукемија за пациентите во нашата земја. Секој TKI што е доволно добар за да ги елиминира симптомите и знаците на болеста и да ги избрише грижите на пациентот, веројатно може да ги направат пациентите со ХМЛ да имаат подобар квалитет на живот од типичните пациенти со малигна болест, па дури и од општата популација.

Максимално можната инклузија на пациентите со ХМЛ во животниот и во работниот циклус е од непроценлив повеќестепен јавноздравствен интерес и тоа на ниво на пациент, на ниво на семејство, на ниво на општествено-производствен систем, како и на ниво на оптеретеност и трошок во здравствениот систем.

3. ЦЕЛ

3.1 Генерална цел

Студијата имаше за цел да ги истражи јавноздравствените аспекти со акцент на детерминантите на квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQoL) на пациентите со хронична миелоидна леукемија третирани со инхибитор на тирозин киназа во Македонија. Досега не е изработена ваква студија за овие пациенти и има за цел да влијае врз унапредувањето на холистичкиот пристап во менаџментот на заболувањето.

3.2 Специфични цели

- Да се согледа евентуалната разлика во квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQoL) преку одговорите на EQ-5D-5L на пациентите со хронична миелоидна леукемија третирани со инхибитор на тирозин киназа во однос на демографските карактеристики;
- Да се добие информација за постоењето/непостоењето на несакани настани од терапијата со TKI кај пациентите со хронична миелоидна терапија преку EORTC QLQ-CML24 прашалникот;
- Да се утврди дали времетраењето на примање на терапија (години) влијае на квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQoL) на пациентите со хронична миелоидна леукемија третирани со инхибитор на тирозин киназа;
- Да се утврди дали има разлика во квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQoL) на пациентите со хронична миелоидна леукемија третирани со инхибитор на тирозин киназа во однос на полот;
- Да се согледа влијанието на возраста на поставувањето на дијагнозата (години) и на сегашната возраст (години), врз квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQoL) на пациентите со хронична миелоидна леукемија третирани со TKI;
- Да се увидат разликите во квалитетот на живот меѓу пациентите со хронична миелоидна леукемија со користење на прашања од WHOQOL прашалникот.

4. ХИПОТЕЗИ

H₀: кај пациентите поставени на терапија со инхибитор на тирозин киназа нема разлика во квалитетот на живот во однос на полот, возраста, етничката припадност, образовниот статус и местото на живеење

H₁: кај пациентите поставени на терапија со инхибитор на тирозин киназа има разлика во квалитетот на живот во однос на полот, возраста, етничката припадност, образовниот статус и местото на живеење

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

5.1 Дизајн на истражувањето

Истражувањето претставува проспективна квантитативна аналитичка студија на пресек (cross-sectional study) која е спроведена во текот на јануари, 2024 г. на УК за хематологија - Скопје со поддршка на УИ за епидемиологија и биостатистика со медицинска информатика, Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје. ЈЗУ УК за хематологија - Скопје е единствен национален и регионален центар за дијагноза и третман на пациентите со сите видови на хематолошки заболувања, меѓу кои и на хронична миелоидна леукемија.

5.2 Примерок на истражувањето

Примерокот на истражувањето го сочинуваат сите пациенти со хронична миелоидна леукемија (n=157), коишто актуелно (во периодот кога се интервјуирани пациентите) се третирани со инхибитор на тирозин киназа на УК за хематологија - Скопје. Селекцијата на испитаниците за истражувањето беше направена од страна на главниот истражувач со почитување на поставените инклузии и ексклузии критериуми за учество.

5.3 Протокол на истражувањето

Примерокот на испитаниците со дијагноза и третман за ХМЛ се пациентите - македонски осигуренци на УК за хематологија - Скопје. Пациентите беа интервјуирани непосредно после направениот преглед или беа телефонски контактирани.

5.4 Критериуми за селекција

Селекцијата на испитаниците за учество во студијата е направена според:

Инклузиони критериуми

- возраст ≥ 18 години;
- потврдена дијагноза за ХМЛ;
- третман со инхибитор на тирозин киназа минимум 1 месец;
- независно од пол, возраст или етничка припадност;
- ориентираност во простор, време, личности и кон себе;
- здравствени осигуреници на Македонија;
- спремност и желба за учество во истражувањето.

Ексклузиони критериуми

- возраст < 18 години;
- непотврдена дијагноза за ХМЛ;
- отсуство на третман со инхибитор на тирозин киназа;
- отсуство на ориентираност во простор, време, личности и кон себе;
- здравствено не се осигурени во Македонија;
- отсуство на спремност и желба за учество во истражувањето.

5.5 Инструмент на истражувањето

За исполнување на целите на истражувањето беше користен анкетен прашалник за евалуација на квалитетот на живот кај пациентите со хронична миелоидна леукемија во Македонија. Креиран е така што се користени прашања од стандардизирани инструменти: WHOQOL, EQ-5D-5L со EQ-VAS и EORTC-QLQ-CML24. Прашалникот се состои од 50 прашања и е поделен на 3 дела: Првиот дел содржи 20 прашања што се однесуваат на демографските карактеристики, дополнителни прашања од интерес и задоволството на испитаниците за различни категории (WHOQOL). Вториот дел има 6 прашања за квалитет на живот поврзан со здравјето (EQ-5D-5L со EQ-VAS). Третиот дел е составен од 24 прашања за несаканите ефекти од терапијата (EORTC-QLQ-CML-24).

Прашалникот за квалитет на живот на Светската здравствена организација (WHOQOL), е алатка којашто е дизајнирана за да го мери квалитетот на животот (QoL) на поединци со различно културно и социоекономско потекло. WHOQOL е структуриран во четири клучни домени: 1) Физичко здравје: ги проценува аспектите како што се: болката, мобилноста, нивото на енергија и целокупното физичко функционирање. Прашањата од оваа категорија може да оценат колку често поединецот доживува непријатност, неговата способност за извршување на секојдневните активности и неговата севкупна здравствена состојба; 2) Психичко здравје: вклучува ставки кои ги мерат емоционалните состојби, самодовербата, когнитивната функција и присуството на негативни чувства како анксиозност или депресија. Разбирањето на психичкото здравје е од клучно значење, бидејќи може значително да влијае на севкупниот квалитет на животот; 3) Социјални односи: го истражува квалитетот на односите со семејството, пријателите и заедницата. Ја проценува социјалната поддршка, личните односи и способноста на поединецот да се вклучи во општествените активности. Социјалните интеракции се од витално значење за емоционалната поддршка и можат длабоко да влијаат на менталното здравје; 4) Животна средина: ги испитува надворешните фактори кои влијаат на квалитетот на животот, вклучувајќи ја безбедноста, финансиските ресурси, пристапноста на здравствената заштита и условите за живот. Оваа димензија ја нагласува важноста на социоекономските фактори и нивната улога во благосостојбата на поединецот. [72]

EQ-5D-5L прашалникот е развиен од EuroQol Group како стандардизирана мерка за здравјето и за клиничка проценка односно за квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQoL). EQ-5D-5L се состои од описниот систем на прашања EQ-5D-5L и EQ визуелна аналогна скала (EQ VAS). Описниот систем на EQ-5D-5L содржи 5 димензии (мобилност, грижа за себе, вообичаени активности, болка/непријатност и анксиозност/депресија). Секоја димензија има 5 степени на можни одговори: без проблеми, мали проблеми, умерени проблеми, тешки проблеми и екстремни проблеми. Од испитаникот се бара да ја наведе својата здравствена состојба според најсоодветната изјава во секоја од петте димензии. Оваа одлука резултира со едноцифрен број што го изразува нивото избрано за таа димензија. Вредностите добиени за петте димензии може да се комбинираат во петтоцифрен број кој ја опишува здравствената состојба на испитаникот. Од друга страна, EQ-VAS го евидентира здравјето-денес на испитаникот на

вертикална визуелна аналогна скала од 0 до 100, во кој 100 е „најдоброто здравје што може да се замисли“, а оценката 0 е „најлошата замислива здравствена состојба“ согласно оценката на испитаниците. [23]

Друг специјализиран прашалник којшто беше користен во ова истражување е EORTC QLQ-CML24 којшто е креиран од Европската организација за истражување и третман на рак (EORTC) за проценка на квалитетот на животот (QoL) кај пациентите со хронична миелоидна леукемија. Овој прашалник е дел од пошироката серија EORTC Quality of Life Questionnaire, која има за цел да го оцени влијанието на ракот и неговиот третман врз благосостојбата на пациентите. Прашалникот е дизајниран за адулти дијагностицирани со ХМЛ, за адресирање на специфичните предизвици и искуства во лекувањето со коишто се соочуваат овие пациенти. Тој вклучува низа домени како што се физичкото, емоционалното и социјалното функционирање, како и специфичните симптоми поврзани со ХМЛ и нејзиниот третман, како што се замор, болка и други несакани настани. QLQ-CML24 обично вклучува прашања со повеќекратен избор и Ликертова скала за да се измери фреквенцијата и сериозноста на симптомите, овозможувајќи сеопфатна проценка на исходите пријавени од пациентот. Секоја ставка се бодува на скалата, што овозможува пресметување на сумирани резултати. Повисоките резултати во функционалните домени укажуваат на подобар квалитет на живот, додека повисоките резултати во скалите на симптоми укажуваат на поголемо оптоварување на симптомите. Прашалникот има за цел да даде проценка за тоа како ХМЛ влијае на животот на пациентот, со цел да се подобрат стратегиите за лекување. QLQ-CML24 често се користи во клинички испитувања за да се следат промените во квалитетот на животот со текот на времето, да се процени влијанието на новите терапии и да се обезбеди холистичко разбирање на искуствата на пациентите со ХМЛ. [57]

Покрај EQ-5D-5L, EORTC QLQ-CML24 и WHOQOL прашалникот, нотирани беа и дополнителни информации од интерес за истражувањето како што се: 1) пол; 2) етничка припадност; 3) тип на инхибитор на тирозин киназа; 4) возраст на поставување на дијагнозата (години); 5) времетраење на примање на терапија (години), 6) пушач пред поставување на дијагноза за ХМЛ; како и можност за дополнителен коментар. За целите на истражувањето, пациентите ќе бидат поделени според возраста во две групи (<60 и ≥60 години) и според должината на третманот (≤ 5 и >5 години).

Потенцијално ограничување на стандардизираните инструменти за квалитет на живот е изземање на индивидуалниот пристап. Spesa заедно со соработниците ја потенцира важноста на поединечната проценка. Самиот поднаслов на трудот: „За чиј живот всушност се работи?“, ни ја открива суштината на истражувањето. Пациентот со своите индивидуални вредности и специфики што се однесуваат на неговиот квалитет на живот, треба да биде во фокусот на истражувањето. Со стандардизираните прашалници овие важни димензии може да бидат изоставени. [74]

Cella и Tulskey ги истражувале методолошките аспекти на оценувањето на квалитетот на живот. Во трудот објавен во *Oncology*, укажуваат на важноста и на интервјуто при пополнување на прашалникот. Тоа е важно бидејќи постојат прашања што можеби испитаникот нема да ги разбере во целост, како и прашања важни за пациентот што не би биле опфатени со прашалникот. Препораката на авторите е: секој стандардизиран прашалник да се употребува заедно со интервју. [17]

Сох смета дека квалитативна метода како што е интервју овозможува собирање на податоци со чија анализа и интерпретација се воочува поголемото влијание на истите врз квалитетот на живот. Ова го заклучува по учеството во клинички студии во фаза I и II за лекови против малигноми и спроведената анализа на квалитетот на живот кај овие болни, објавена во 2003 г. во *Social Science and Medicine*. Преку истражувањето ги воочува сите предности на интервјуто во однос на прашалникот. [18]

5.6 Етички аспекти

Учеството во студијата беше доброволно, анонимно и неповрзано и не подразбираше никаков облик на принуда. На сите учесници детално им беа објаснети методот и целите за спроведување на истражувањето. Сите учесници беа информирани за преземените процедури за максимална доверливост и загарантирана анонимност на добиените податоци и гаранција за нивно користење само за научни цели. Од секој испитаник, по давањето на сите информации за студијата беше побарана усмена согласност за учество.

6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Податоците добиени во текот на истражувањето се статистички обработени со користење на Python software package, version (3.11.5 | packaged by Anaconda, Inc. | (main, Sep 11, 2023, 13:26:23) [MSC v.1916 64 bits (AMD64)]). Најчести библиотеки што се користени се:

- pandas: за манипулација со табеларни податоци. Се користи за импортирање, чистење, трансформација и агрегација на податоците.
- numpy: за изведување на нумерички операции, како што се групирање на податоците, пресметки на просеци, медијани, стандардни девијации и други слични статистички операции.
- seaborn и matplotlib: за визуализација на податоци, овозможувајќи креирање на разни видови на графикони, како што се: бар, хистограм, boxplot и pairplot, кои помагаат при визуелно толкување на статистичките резултати.
- scipy: за изведување на различни статистички тестови, како на пример Mann-Whitney U тест и Pearson Chi-Square тест, коишто се користени за проверка на статистички значајни разлики помеѓу групите на податоци.
- statsmodels: за пресметка на статистички значајни резултати.
- geopy и folium: за геокодирање на податоците, односно за претворање на адресите во географски координати (латитуда и лонгитуда), со цел да се прикажат локациите на испитаниците на мапа.

Нумеричките (квантитативни) серии беа анализирани со употреба на мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности, интерквartilни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација). Pearson Chi-Square тест и Fischer's exact тест беа користени за утврдување на асоцијацијата помеѓу одредени атрибутивни белези. За утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенциите на нумеричките варијабли беше користен Shapiro-Wilk W тест.

Анализата на атрибутивните (квалитативни) серии беше правена преку: одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, табели на контингенција, а истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви.

За испитување на значајноста на разликата меѓу одредени нумерички параметри со неправилна дистрибуција на фреквенции беа користени непараметарски тестови за два независни примероци (Mann-Whitney U тест), додека за фреквенциите со повеќе од два независни примероци беше употребуван Kruskal-Wallis H тест (или one-way ANOVA).

За утврдување на статистичката значајност ќе се користи нивото на сигнификантност од $p < 0.05$.

7. РЕЗУЛТАТИ

Истражувањето претставуваше дескриптивна аналитичка студија на пресек (cross sectional study) којашто беше спроведена во јануари, 2024 г. на УК за хематологија - Скопје. Примерокот на истражувањето го сочинуваа 157 испитаници (вкупниот број на пациенти со хронична миелоидна леукемија поставени на терапија со инхибитор на тирозин киназа на национално ниво во периодот на реализирање на истражувањето). Инструментот на истражувањето е анкетен прашалник којшто е сублимат на прашања од 3 стандардизирани прашалници: EQ-5D-5L со EQ-VAS, WHOQOL и EORTC QLQ-CML24. Пациентите беа интервјуирани од страна на истражувачот. Одговорите беа анализирани според различни јавноздравствени аспекти во контекст на нивните социодемографски и здравствени карактеристики. Податоците добиени во текот на истражувањето се статистички обработени со користење на Python software package.

7.1 Генерални карактеристики на примерокот

7.1.1 Анализа на примерокот според местото на живеење

Сите испитаници биле со место на живеење во Македонија, во нивните соодветни општини. Анализата во однос на местото на живеење укажува на дистрибуцијата на испитаниците според осумте статистички региони (Табела 1. и Графикон 1.).

Од вкупно 157 испитаници, иако најголемиот дел биле од Скопскиот регион - 53 (33.76%), сепак, според преваленцијата, овој регион се наоѓа на четвртото место (стапка 1.12/10 000 жители). Највисока преваленција од 1.40/10 000 ж. има во Североисточниот регион каде што живеат 17 (10.83%) од испитаниците. Следат Југоисточниот и Источниот регион, со по 15 (9.55%) од пациентите, со преваленција од 1.25/10 000 ж. и 1.21/10 000 ж., соодветно; потоа следува Полошкиот регион, каде има 21 (13.38%) од пациентите, со преваленција од 1.07/10 000 ж.; Вардарскиот регион, каде има 11 (7.01%) од пациентите, со преваленција од 0.98/10 000 ж.; Пелагонискиот регион, каде што има 16 (10.19%) од пациентите, со преваленција од 0.93/ 10 000 ж. Најмал дел од испитаниците доаѓале од Југозападниот регион со 9 (5.73%) и со најниска преваленција од 0.63/10 000 ж. Моменталната преваленција во Македонија изнесува 1.07/10.000 ж.

Табела 1. Дескриптивна анализа на испитаниците според местото на живеење

Региони во Македонија	Број на жители*	Број на испитаници	Учество во вкупниот број на испитаници (во %)	Преваленција (број на пациенти на 10 000 жители)
Североисточен	121 477	17	10.83%	1.40
Југоисточен	119 785	15	9.55%	1.25
Источен	124 066	15	9.55%	1.21
Скопски	473 252	53	33.76%	1.12
Полошки	196 519	21	13.38%	1.07
Вардарски	112 052	11	7.01%	0.98
Пелагониски	171 175	16	10.19%	0.93
Југозападен	142 897	9	5.73%	0.63
Вкупно	1 461 223	157	100%	1.07

*Податоците за бројот на жители по региони се преземени од Државниот завод за статистика согласно Пописот од 2022 г.

Графикон 1. Дескриптивна анализа на испитаниците според местото на живеење



7.1.2 Анализа на примерокот според половата структура

Од вкупно 157 (100%) пациенти со ХМЛ, 79 (50%) беа мажи и 78 (50%) беа жени. Односот помеѓу половите (мажи:жени) изнесуваше 1.01:1 (Табела 2. и Графикон 2.).

Табела 2. Дескриптивна анализа на испитаниците според полот

Пол	Број на испитаници N (%)
Жени	79 (50%)
Мажи	78 (50%)
Вкупно	157 (100%)

Графикон 2. Дескриптивна анализа на испитаниците според полот



7.1.3 Анализа на примерокот според полот и возраста

Возраст - Анализата на фреквенциите за возраста на испитаниците изразена во години, укажа на постоење на неправилна дистрибуција на добиените вредностите за Shapiro-Wilk $W=0.95359$; $p=0.00004$. Согласно утврдената дистрибуција, во понатамошната анализа беа користени непараметарски тестови.

Табела 3. Анализа на испитаниците според полот и возраста

Возраст (години)		Statistic	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower	Upper
Пол	Вкупно				
	Број (N)	157	1.3	53.8	58.9
	Mean $\pm$ SD	56.35 $\pm$ 16.28			
	Min/Max	17/85			
	Median (IQR)	60 (70-45)			
	Мажи				
	Број (N)	78	1.93	52.38	59.96
	Mean $\pm$ SD	56.17 $\pm$ 17.07			
	Min/Max	17/85			
	Median (IQR)	59 (70-45)			
	Жени				
	Број (N)	79	1.75	53.1	59.97
	Mean $\pm$ SD	56.53 $\pm$ 15.58			
	Min/Max	19/83			
	Median (IQR)	61 (70.5-44.5)			
Mann-Whitney U Test: $Z=3073.5$; $p=0.98038$				*сигнификантно за $p<0.05$	

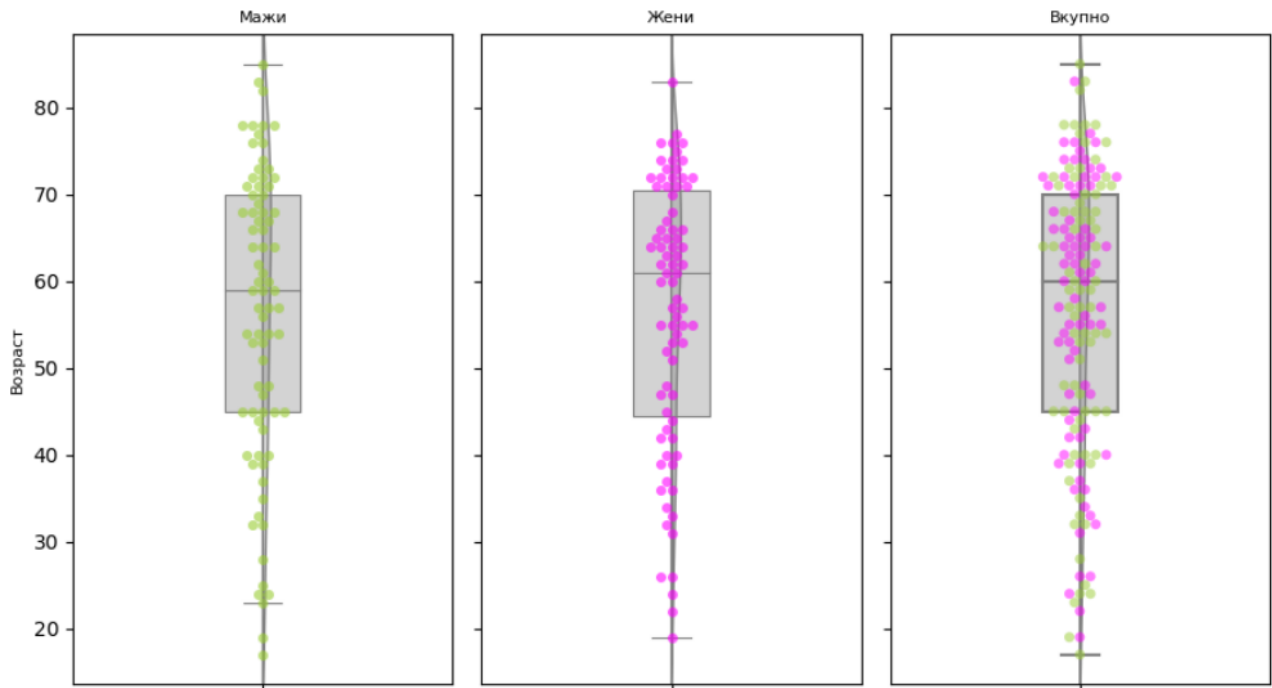
Просечната возраст на пациентите со ХМЛ изнесуваше 56.35 ± 16.28 [95% CI (53.8 - 58.9)] години со минимална, односно максимална возраст: 17 vs. 85 години. Анализата покажа дека 50% од испитаниците во истражувањето беа ≤ 60 години, односно 75% беа ≤ 70 година за Median IQR=60 (70-45) (Табела 3.).

Кај испитаниците од машки пол, просечната возраст изнесуваше 56.17 ± 17.07 [95% CI (52.38 - 59.96)] години, а кај оние од женски пол таа изнесуваше 56.53 ± 15.58 [95% CI (53.1 - 59.97)] години.

Минималната, односно максималната возраст кај мажите изнесуваше 17 и 85 години, соодветно, а кај жените 19 и 83 години, соодветно. (Табела 3. и Графикон 3.).

За $p > 0.05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на возраста (Mann Whitney U тест: $Z=3073.5$; $p=0.98038$).

Графикон 3. Анализа на испитаниците според полот и возраста



7.1.4 Анализа на испитаниците според социодемографските карактеристики и полот

Во овој дел, испитаниците беа анализирани според полот од аспект на различни социодемографски карактеристики како: степенот на образование (основно и некомпетирано, средно, најмалку високо), со кого живее (сам/во заедница), местото на живеење (град/село), етничката припадност (Македонец, Албанец, друг етникум) како и од аспект на пушачките навики пред добивање на дијагнозата (пушач/непушач).

Образование - Најголемиот дел од пациентите со ХМЛ беа со основно и некомплетирано образование - 60 (38.22%) следено со средно образование - 59 (37.58%), и најмалку високо - 38 (24.2%). Кај испитаниците од машки пол доминантно било средното образование - 42 (53.85%), следи најмалку високо образование - 21 (26.92%), додека со основно и некомплетирано образование биле 15 (19.23%). Од друга страна, кај испитаниците од женски пол, најголем дел од нив биле со основно и некомплетирано образование - 45 (56.96%), додека средно и најмалку високо образование биле подеднакво застапени со по 17 (21.52%).

За $p < 0.05$, утврдена беше сигнификантна асоцијација помеѓу полот и образованието на испитаниците (Pearson Chi square=26.00896; df=2; $p=0.00000$) во прилог на сигнификантна асоцираност на двата пола со основно и некомплетирано, односно средно образование (Табела 4. и Графикон 4.).

Со кого живее - Дистрибуцијата според тоа дали пациентот живее сам или во заедница, укажа дека поголемиот дел од пациентите со ХМЛ, и тоа 132 (84.08%) живееле во заедница, додека само 25 (15.92%) живееле сами. И кај двата пола пропорцијата на лицата коишто живеат во заедница е поголема и изнесува 67 (85.90%) кај мажите и 65 (82.28%) кај жените, додека лицата коишто живеат сами се 11 (14.10%) кај мажите и 14 (17.72%) кај жените.

Анализата за $p > 0.05$, не покажа сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со ХМЛ и со кого тие живеат (Pearson Chi-square=0.16121; df=1; $p=0.68804$) (Табела 4. и Графикон 4.).

Место на живеење - Дистрибуцијата според тоа дали пациентот живее во град или на село укажа дека поголемиот дел од пациентите со ХМЛ, и тоа 122 (77.71%) живееле во град, додека помал дел и тоа 35 (22.29%) живееле на село. И кај двата пола пропорцијата на лицата коишто живееле во град е поголема и изнесува 61 (78.21%) кај мажите и 61 (77.22%) кај жените, додека лицата коишто живееле на село се 17 (21.79%) кај мажите и 18 (22.78%) кај жените.

Анализата за $p > 0.05$, не укажа на сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со ХМЛ и со тоа дали живееле во град или на село (Pearson Chi-square=0.0; df=1; $p=1$) (Табела 4. и Графикон 4.).

Етничка припадност - Најголемиот дел од пациентите со ХМЛ беа од македонска етничка припадност - 101 (64.33%), следено со албанска етничка припадност - 35 (22.29%), и други¹ - 21 (13.38%).

Кај испитаниците од машки пол најмногу од нив се изјасниле како Македонци - 57 (73.08%), следуваат оние коишто се изјасниле како Албанци - 11 (14.10%) додека од другите етникуми се изјасниле 10 (12.82%) испитаници. Од друга страна, кај испитаниците од женски пол, како Македонки се изјасниле 44 (55.70%), како Албанки се изјасниле 24 (30.38%), додека од другите етникуми се изјасниле 11 (13.92%) испитаници.

За $p < 0.05$, утврдена беше сигнификантна асоцијација помеѓу полот и етничката припадност (Pearson Chi square=6.54335; df=2; $p=0.03794$) (Табела 4. и Графикон 4.).

Табела 4. Анализа на испитаниците според социодемографските карактеристики и полот

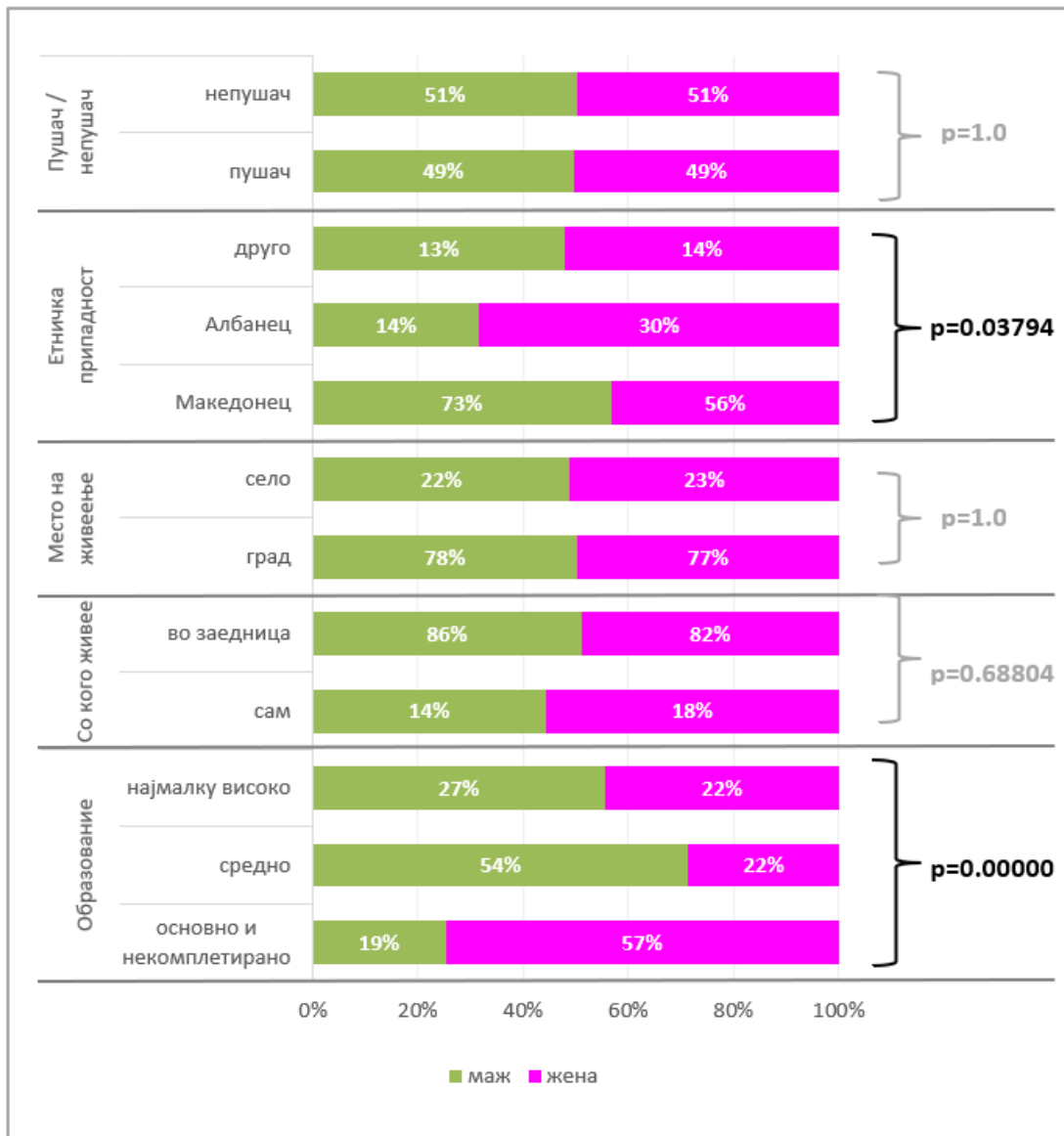
Параметар	Пол			p-вредност
	Мажи	Жени	Вкупно	
Образование				
основно и некомплетирано	15 (19.23%)	45 (56.96%)	60 (38.22%)	$\chi^2=26.00896$; df=2; p=0.00000*
средно	42 (53.85%)	17 (21.52%)	59 (37.58%)	
најмалку високо	21 (26.92%)	17 (21.52%)	38 (24.20%)	
Со кого живее				
сам	11 (14.10%)	14 (17.72%)	25 (15.92%)	$\chi^2=0.16121$; df=1; p=0.68804
во заедница	67 (85.90%)	65 (82.28%)	132 (84.08%)	
Место на живеење				
град	61 (78.21%)	61 (77.22%)	122 (77.71%)	$\chi^2=0.0$; df=1; p=1.0
село	17 (21.79%)	18 (22.78%)	35 (22.29%)	
Етничка припадност				
Македонец	57 (73.08%)	44 (55.70%)	101 (64.33%)	$\chi^2=6.54335$; df=2; p=0.03794*
Албанец	11 (14.10%)	24 (30.38%)	35 (22.29%)	
друго	10 (12.82%)	11 (13.92%)	21 (13.38%)	
Пушење				
пушач	38 (48.72%)	39 (49.37%)	77 (49.04%)	$\chi^2=0.0$; df=1; p=1.0
непушач	40 (51.28%)	40 (50.63%)	80 (50.96%)	
χ^2 = Pearson Chi-square test;			*сигнификантно за p<0.05	

¹ Во категоријата - други етникуми се: Турци - 8, Срби - 6, Роми - 4, Влав - 1, Бошњак - 1, Евреин - 1.

Пушење - Дистрибуцијата според тоа дали пациентот пушел или не, пред добивањето на дијагнозата, покажала дека пациентите со ХМЛ сразмерно се застапени, и тоа 77 (49.04%) биле пушачи и 80 (50.96%) биле непушачи. И кај двата пола пропорцијата на лица кои пушеле е сразмерна со 38 (48.72%) кај мажите и 39 (49.37%) кај жените, додека лицата што не пушеле се 40 (51.28%) кај мажите и 40 (50.63%) кај жените.

Анализата, за $p > 0.05$, не укажа на сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со ХМЛ и со тоа дали биле пушачи, или не (Pearson Chi-square=0.0; df=1; p=1) (Табела 4. и Графикон 4.).

Графикон 4. Анализа на испитаниците според социодемографски карактеристики и пол



7.1.5 Анализа на примерокот според типот на инхибитор на тирозин киназа и времетраењето на терапија и возраста на поставување на дијагноза

Возраст на поставување на дијагноза (години) - Просечната возраст на поставување на дијагноза на испитаниците во целиот примерок изнесуваше 50.05 ± 16.09 со min/max 11/85 години и 50% од нив биле со возраст на поставување на дијагноза над 53 години за Median IQR=53 (62.0 - 38.0) (Табела 5. и Графикон 5.). Најголем дел од испитаниците 141 (89.81%) биле третирани со иматиниб, со просечна возраст на поставување на дијагнозата од 50.83 ± 16.01 со min/max 11/85 години. Педесет проценти од испитаниците кои користеле иматиниб беа постари од 54 години за Median IQR=54 (63.0 - 40.0). Испитаниците кои користеле нилотиниб, односно дасатиниб, соодветно имале просечна возраст на поставување на дијагнозата за консеквентно 43.57 ± 17.4 со min/max 18/86 години vs. 44.75 ± 12.79 со min/max 30/67 години. Педесет проценти од испитаниците кои се поставени на терапија со нилотиниб, односно дасатиниб беа постари за консеквентно 50 vs. 41.5 години за Median IQR=50 (57.5 - 28) vs. Median IQR=41.5 (52.5 - 34). Од сите испитаници, само 1 (0.64%) пациентка е поставена на терапија со понатиниб која бил на возраст од 28 години кога била поставена дијагнозата.

За $p > 0.05$, евалуацијата на возраста на поставување на дијагноза согласно примената на некој од четирите видови на тераписки модалитети, нема сигнификантна разлика помеѓу возраста на поставување на дијагноза и различните типови на терапија за Kruskal-Wallis H тест: $\chi^2_{(2)} = 4.44209$; $p = 0.21751$.

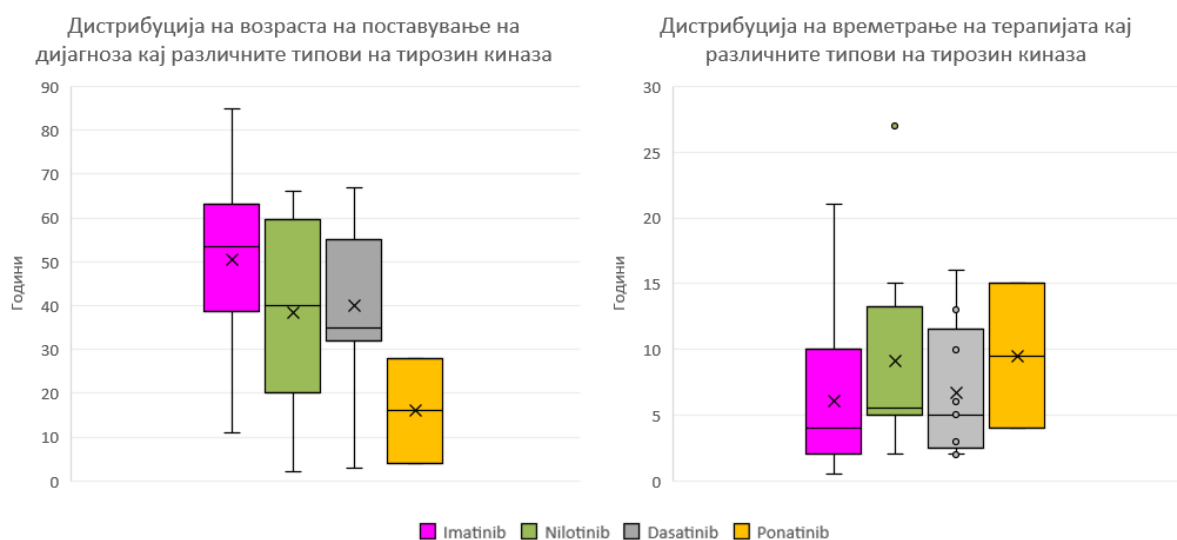
Табела 5. Возраст на поставување на дијагноза и времетраење на терапијата преку типот на TKI

Параметар	Терапија					p
	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Ponatinib	Вкупно	
Возраст на поставување на дијагнозата (години)						
Број (N)	141 (89.81%)	7 (4.46%)	8 (5.10%)	1 (0.64%)	157 (100%)	$\chi^2 = 4.44209$; df=3; p=0.21751
Mean ±SD	50.83 ± 16.01	43.57 ± 17.40	44.75 ± 12.79	28.00 ± 0.00	50.05 ± 16.09	
Min/ Max	11/85	18/66	30/67	28/28	11/85	
Median (IQR)	54.0 (63.0 - 40.0)	50.0 (57.5 - 28.0)	41.5 (52.5 - 34.0)	28.0 (28.0 - 28.0)	53.0 (62.0 - 38.0)	
Времетраење на примање на терапијата (години)						
Број (N)	141 (89.81%)	7 (4.46%)	8 (5.10%)	1 (0.64%)	157 (100%)	$\chi^2 = 5.72504$; df=3; p=0.12579
Mean ±SD	6.07 ± 5.29	10.14 ± 7.64	7.12 ± 4.96	15.00 ± 0.00	6.36 ± 5.49	
Min/ Max	0.5/26.0	5.0/27.0	2.0/16.0	15.0/15.0	0.5/27.0	
Median (IQR)	4.0 (10.0 - 2.0)	6.0 (11.5 - 5.0)	5.5 (10.75 - 2.75)	15.0 (15.0 - 15.0)	5.0 (10.0 - 2.0)	
$\chi^2 =$ Kruskal-Wallis H test : *сигнификантно за p<0.05						

Времетраење на примање на терапијата (години) - Просечното времетраење на примање на терапијата на испитаниците во целиот примерок изнесуваше 6.36 ± 5.49 со min/max 0.5/27.0 години и 50% од нив со времетраење на примање на терапијата над 5 години за Median IQR=5 (10.0 - 2.0) (Табела 5. и Графикон 5.). Испитаниците коишто примале иматиниб имале просечно времетраење на примање на терапијата од 6.07 ± 5.29 со min/max 0.5/26.0 години. Педесет проценти од испитаниците коишто се поставени на терапија со иматиниб, имале времетраење на терапијата од 4 години за Median IQR=4 (10.0 - 2.0). Испитаниците кои се третираат со нилотиниб, односно дасатиниб имаа просечно времетраење на терапијата за консеквентно 10.14 ± 7.64 со min/max 5.0/27.0 години vs. 7.12 ± 4.96 со min/max 2.0/16.0 години. Педесет проценти од испитаниците кои се под нилотиниб, односно дасатиниб имаа времетраење на терапијата за консеквентно 6 vs. 5.5 години за Median IQR=6 (11.5 - 5.0) vs. Median IQR=5.5 (10.75 - 2.75). Единствениот пациент на којшто му е пропишана терапија со понатиниб, ја примал 15 години.

За $p < 0.05$, евалуацијата на времетраењето на примање на терапијата согласно примената на некој од четирите видови на тераписки модалитети, покажа дека нема сигнификантна разлика за Kruskal-Wallis H тест: $\chi^2_{(2)} = 5.72504$; $p = 0.12579$.

Графикон 5. Распределба на испитаниците според типовите на инхибитор на тирозин киназа во однос на возраста на поставување на дијагнозата и во однос на времетраењето на терапијата



7.2 Квалитет на живот поврзан со здравјето

7.2.1 Анализа на квалитетот на живот според личното чувство во контекст на различни категории според полот

Во овој дел беа анализирани одговорите на испитаниците во однос на нивната лична перцепција за одредени аспекти преку кои би се согледал квалитетот на живот (Табела 6.).

Со оглед дека сите овие прашања имаат пет нивоа (воопшто не, малку, умерено, многу и екстремно многу), некои од нивоата имаа многу мала фреквенција а некои дури и воопшто не беа застапени. За таа цел направено е групирање за секоја од варијаблите да има две главни нивоа:

- Лошо - што ги опфаќа нивоата воопшто не, малку и умерено;
- Добро - што ги опфаќа нивоата многу и екстремно многу.

На испитаниците во истражувањето им беше дадена можност за изјаснување во однос на личната перцепција на селектирани прашања поврзани со квалитетот на живот (Табела 6).

Во целиот примерок испитаниците доминантно одговарале позитивно на сите прашања, каде со најголема пропорција беше „Колку сте задоволен/на од односот на здравствените професионалци кон Вас?“ – 157 (100%), следено со „До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?“ - 155 (98.7%); „Колку сте задоволен/на од достапноста и редовното земање на терапијата?“ - 153 (97.5%); „Како би го оцениле Вашиот квалитет на живот?“ каде „добро“ одговориле 94 (95.9%), а лошо 63 (40.1%); „Колку сте задоволни од себеси?“ каде „добро“ одговориле 145 (92.4%) наспроти „лошо“ 12 (7.6%); „Колку сте задоволни од Вашите лични односи?“ каде што вкупниот број на испитаници 134 (85.4%) одговориле дека имаат „добри“ лични односи наспроти 23 (14.6%) испитаници кои имаат „лоши“ лични односи; „Колку сте задоволни од поддршката што ја добивате од Вашите пријатели?“ со 117 (74.5%) испитаници кои одговориле „добро“ наспроти 40 (25.5%) испитаници кои одговориле „лошо“; „Колку сте задоволни од условите на Вашето место на живеење?“ - „добро“ одговориле 115 (73.2%) од испитаниците, додека „лошо“ одговориле 42 (26.8%);

„Колку сте задоволни од Вашиот работен капацитет?“ - 109 (69.4%) од испитаниците одговориле дека се задоволни од нивниот работен капацитет, додека 48 (30.6%) не се задоволни; на прашањето „Колку безбедно се чувствувате во секојдневниот живот?“ од вкупниот број испитаници, 86 (54.8%) одговориле дека безбедно се чувствуваат додека останатите 71 (45.2%) не се чувствуваат безбедно и на прашањето „Колку уживате во животот?“ имаше најголема изедначеност во одговорите, каде 84 (53.5%) потврдиле дека уживаат во животот додека, останатите 73 (46.5%) воопшто не, малку или умерено.

Табела 6. Анализа на различни категории квалитет на живот според полот

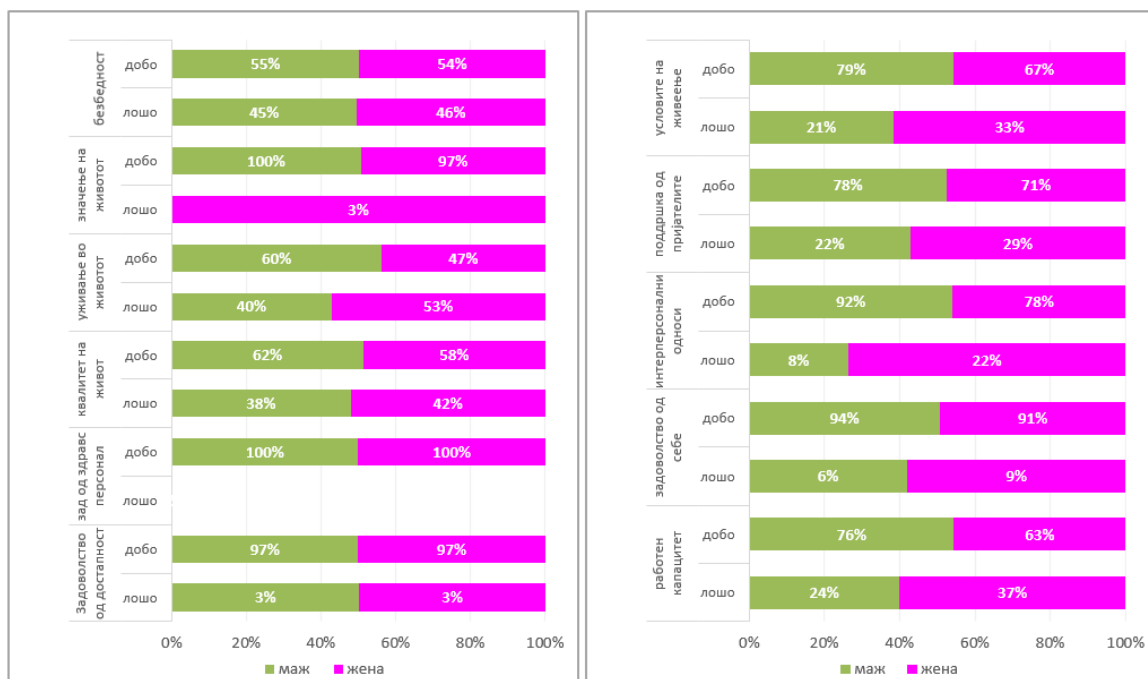
Прашање	Пол			Тест	статистика	p-value
	Мажи (N = 78)	Жени (N = 79)	Вкупно (N = 157)			
Колку сте задоволен/на од достапноста и редовното земање на терапијата?						
лошо (%)	2 (2.6%)	2 (2.5%)	4 (2.5%)	Fisher's Exact	0.98701	1.00000
добро (%)	76 (97.4%)	77 (97.5%)	153 (97.5%)			
Колку сте задоволен/на од односот на здравствените професионалци кон Вас?						
лошо (%)	0	0	0	Chi-square	0.00000	1.00000
добро (%)	78 (100.0%)	79 (100.0%)	157 (100%)			
Како би го оцениле Вашиот квалитет на живот?						
лошо (%)	30 (38.5%)	33 (41.8%)	63 (40.1%)	Chi-square	0.06776	0.79462
добро (%)	48 (61.5%)	46 (58.2%)	94 (95.9%)			
Колку уживате во животот?						
лошо (%)	31 (39.7%)	42 (53.2%)	73 (46.5%)	Chi-square	2.32787	0.12708
добро (%)	47 (60.3%)	37 (46.8%)	84 (53.5%)			
До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?						
лошо (%)	0	2 (2.5%)	2 (1.3%)	Fisher's Exact	0.00000	0.49682
добро (%)	78 (100.0%)	77 (97.5%)	155 (98.7%)			
Колку безбедно се чувствувате во секојдневниот живот?						
лошо (%)	35 (44.9%)	36 (45.6%)	71 (45.2%)	Chi-square	0.00000	1.00000
добро (%)	43 (55.1%)	43 (54.4%)	86 (54.8%)			
Колку сте задоволни од Вашиот работен капацитет?						
лошо (%)	19 (24.4%)	29 (36.7%)	48 (30.6%)	Chi-square	2.26838	0.13204
добро (%)	59 (75.6%)	50 (63.3%)	109 (69.4%)			
Колку сте задоволни од себеси?						
лошо (%)	5 (6.4%)	7 (8.9%)	12 (7.6%)	Chi-square	0.07697	0.78145
добро (%)	73 (93.6%)	72 (91.1%)	145 (92.4%)			
Колку сте задоволни од Вашите лични односи?						
лошо (%)	6 (7.7%)	17 (21.5%)	23 (14.6%)	Chi-square	4.94613	0.02615*
добро (%)	72 (92.3%)	62 (78.5%)	134 (85.4%)			
Колку сте задоволни од поддршката што ја добивате од Вашите пријатели?						
лошо (%)	17 (21.8%)	23 (29.1%)	40 (25.5%)	Chi-square	0.75541	0.38477
добро (%)	61 (78.2%)	56 (70.9%)	117 (74.5%)			
Колку сте задоволни од условите на Вашето место на живеење?						
лошо (%)	16 (20.5%)	26 (32.9%)	42 (26.8%)	Chi-square	2.47882	0.11539
добро (%)	62 (79.5%)	53 (67.1%)	115 (73.2%)			
χ ² = Pearson Chi-square test; Fisher Exact test				*сигнификантно за p<0.05		

Поединечната анализа на испитаниците од двата пола укажа на: (Табела 6. и Графикон 6.)

- подеднаква застапеност на оценката за добро/лошо и кај мажите и кај жените на прашањето „Колку безбедно се чувствувате во секојдневниот живот?“ за консеквентно 43 (55.1%) за „добро“, а 35 (44.9%) за „лошо“ vs. 43 (54.4%) за „добро“ а останатите 36 (45.6%) за „лошо“;
- најголема пропорционална застапеност и кај мажите и кај жените беше прашањето „Колку сте задоволен/на од односот на здравствените професионалци кон Вас?“ за консеквентно 78 (100.0%) vs. 79 (100.0%), а следеше позитивниот одговор на прашањето „До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?“ за консеквентно 78 (100.0%) vs. 77 (97.5%).

За $p < 0.05$, анализата укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу полот на испитаниците и одговорот на прашањето „Колку сте задоволни од Вашите лични односи?“ за $\chi^2_{(1)}$ тест: 4.94613; $p = 0.02615$. За сите останати прашања, анализата не укажа на сигнификантна асоцијација.

Графикон 6. Анализа на различни категории квалитет на живот според полот



7.2.2 Анализа на квалитетот на живот според личното чувство во контекст на различни категории според возраста

Од посебен интерес беше анализата на квалитетот на живот според различните категории според возраста. За таа цел, возраста на испитаниците беше групирана во две групи, пациенти на возраст на и под 60 години и на пациенти на возраст над 60 години.

Табела 7. Анализа на различни категории квалитет на живот според возраста

Прашање	Возраст (години)			Тест	статистика	p-value
	≤ 60 (N = 82)	> 60 (N = 75)	Вкупно (N = 157)			
Колку сте задоволен/на од достапноста и редовното земање на терапијата?						
лошо (%)	3 (3.7%)	1 (1.3%)	4 (2.5%)	Fisher's Exact	0.35586	0.62167
добро (%)	79 (96.3%)	74 (98.7%)	153 (97.5%)			
Колку сте задоволен/на од односот на здравствените професионалци кон Вас?						
лошо (%)	0	0	0	Chi- square	0.00000	1.00000
добро (%)	82 (100.0%)	75 (100.0%)	157 (100%)			
Како би го оцениле Вашиот квалитет на живот?						
лошо (%)	22 (26.8%)	41 (54.7%)	63 (40.1%)	Chi- square	11.50256	0.0007*
добро (%)	60 (73.2%)	34 (45.3%)	94 (95.9%)			
Колку уживате во животот?						
лошо (%)	28 (34.1%)	45 (60.0%)	73 (46.5%)	Chi- square	9.51127	0.00204*
добро (%)	54 (65.9%)	30 (40.0%)	84 (53.5%)			
До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?						
лошо (%)	2 (2.4%)	0	2 (1.3%)	Fisher's Exact	0.00000	0.49780
добро (%)	80 (97.6%)	75 (100.0%)	155 (98.7%)			
Колку безбедно се чувствувате во секојдневниот живот?						
лошо (%)	31 (37.8%)	40 (53.3%)	71 (45.2%)	Chi- square	3.21197	0.07310
добро (%)	51 (62.2%)	35 (46.7%)	86 (54.8%)			
Колку сте задоволни од Вашиот работен капацитет?						
лошо (%)	13 (15.9%)	35 (46.7%)	48 (30.6%)	Chi- square	16.10006	0.00006*
добро (%)	69 (84.1%)	40 (53.3%)	109 (69.4%)			
Колку сте задоволни од себеси?						
лошо (%)	1 (1.2%)	11 (14.7%)	12 (7.6%)	Fisher's Exact	13.92188	0.00168*
добро (%)	81 (98.8%)	64 (85.3%)	145 (92.4%)			
Колку сте задоволни од Вашите лични односи?						
лошо (%)	6 (7.3%)	17 (22.7%)	23 (14.6%)	Chi- square	6.20478	0.01274*
добро (%)	76 (92.7%)	58 (77.3%)	134 (85.4%)			
Колку сте задоволни од поддршката што ја добивате од Вашите пријатели?						
лошо (%)	15 (18.3%)	25 (33.3%)	40 (25.5%)	Chi- square	3.90870	0.04804*
добро (%)	67 (81.7%)	50 (66.7%)	117 (74.5%)			
Колку сте задоволни од условите на Вашето место на живеење?						
лошо (%)	21 (25.6%)	21 (28.0%)	42 (26.8%)	Chi- square	0.02480	0.87487
добро (%)	61 (74.4%)	54 (72.0%)	115 (73.2%)			
χ ² = Pearson Chi-square test; Fisher Exact test				*сигнификантно за p<0.05		

На испитаниците им беше дадена можност да се изјаснат на селектирани прашања од WHOQOL прашалникот поврзани со квалитетот на нивниот живот (Табела 7., Графикон 7.). Резултатите покажаа дека испитаниците главно изразуваат позитивни перцепции за нивниот квалитет на живот. Најголем број позитивни одговори беа добиени на прашањата: „Колку сте задоволни од односот на здравствените професионалци кон Вас?“ - 157 (100%) и „До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?“ - 155 (98.7%). За прашањето „Колку сте задоволни од достапноста и редовното земање на терапијата?“ - 153 (97.5%) од испитаниците се изјасниле позитивно.

Поединечната анализа на испитаниците меѓу возрастните групи укажа на:

- подеднаква застапеност кај оценката за „добро/лошо“ кај возрастната група >60 беше забележано кај прашањата „Како би го оцениле Вашиот квалитет на живот?“ каде позитивен одговор дали 34 (45.3%) наспроти 41 (54.7%); „Колку безбедно се чувствувате во секојдневниот живот?“ каде за безбедно, односно небезбедно дека се чувствуваат се изјасниле консеквентно 35 (46.7%) vs 40 (53.3%) и кај прашањето „Колку сте задоволни од Вашиот работен капацитет?“ каде одговорот за задоволството, односно незадоволството изнесуваше консеквентно 40 (53.3%) vs 35 (46.7%).
- кај возрастната група ≤60 доминира изразено позитивната перцепција кај сите прашања, каде прашањето „Колку сте задоволен/на од односот на здравствените професионалци кон Вас?“ е позитивно одговорено кај 82 (100.0%).
- најголема пропорционална застапеност и кај возрастната група ≤60 и кај >60 беше прашањето „Колку сте задоволен/на од односот на здравствените професионалци кон Вас?“ каде позитивно одговориле за консеквентно 82 (100.0%) vs. 75 (100.0%), по што следеше позитивниот одговор на прашањата: „До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?“ за консеквентно 80 (97.6%) vs. 75 (100.0%); „Колку сте задоволни од себеси?“ за консеквентно 81 (98.8%) vs 64 (85.3%) како и за прашањето „Колку сте задоволен/на од достапноста и редовното земање на терапијата?“ каде одговорите беа за консеквентно 79 (96.3%) vs 74 (98.7%).

Од испитуваните 11 прашања, дури 6 од нив укажаа на сигнификантна асоцијација помеѓу возрасните групи и одговорите на прашањата и тоа:

- За $p < 0.05$, анализата укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу возрасните групи на испитаниците и одговорот на прашањето „Како би го оцениле Вашиот квалитет на живот?“ за $\chi^2_{(1)}$ тест: 11.50256; $p = 0.0007$.
- За $p < 0.05$, анализата укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу возрасните групи на испитаниците и одговорот на прашањето „Колку уживате во животот?“ за $\chi^2_{(1)}$ тест: 9.51127; $p = 0.00204$.
- За $p < 0.05$, анализата укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу возрасните групи на испитаниците и одговорот на прашањето „Колку сте задоволни од Вашиот работен капацитет?“ за $\chi^2_{(1)}$ тест: 16.10006; $p = 0.00006$.
- За $p < 0.05$, анализата укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу возрасните групи на испитаниците и одговорот на прашањето „Колку сте задоволни од себеси?“ за Fisher's exact тест: 13.92188; $p = 0.00168$.
- За $p < 0.05$, анализата укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу возрасните групи на испитаниците и одговорот на прашањето „Колку сте задоволни од Вашите лични односи?“ за $\chi^2_{(1)}$ тест: 6.20478; $p = 0.01274$.
- За $p < 0.05$, анализата укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу возрасните групи на испитаниците и одговорот на прашањето „Колку сте задоволни од поддршката што ја добивате од Вашите пријатели?“ за $\chi^2_{(1)}$ тест: 3.90870; $p = 0.04804$.

За сите останати прашања, анализата не укажа на сигнификантна асоцијација.

Графикон 7. Анализа на различни категории квалитет на живот според возраста

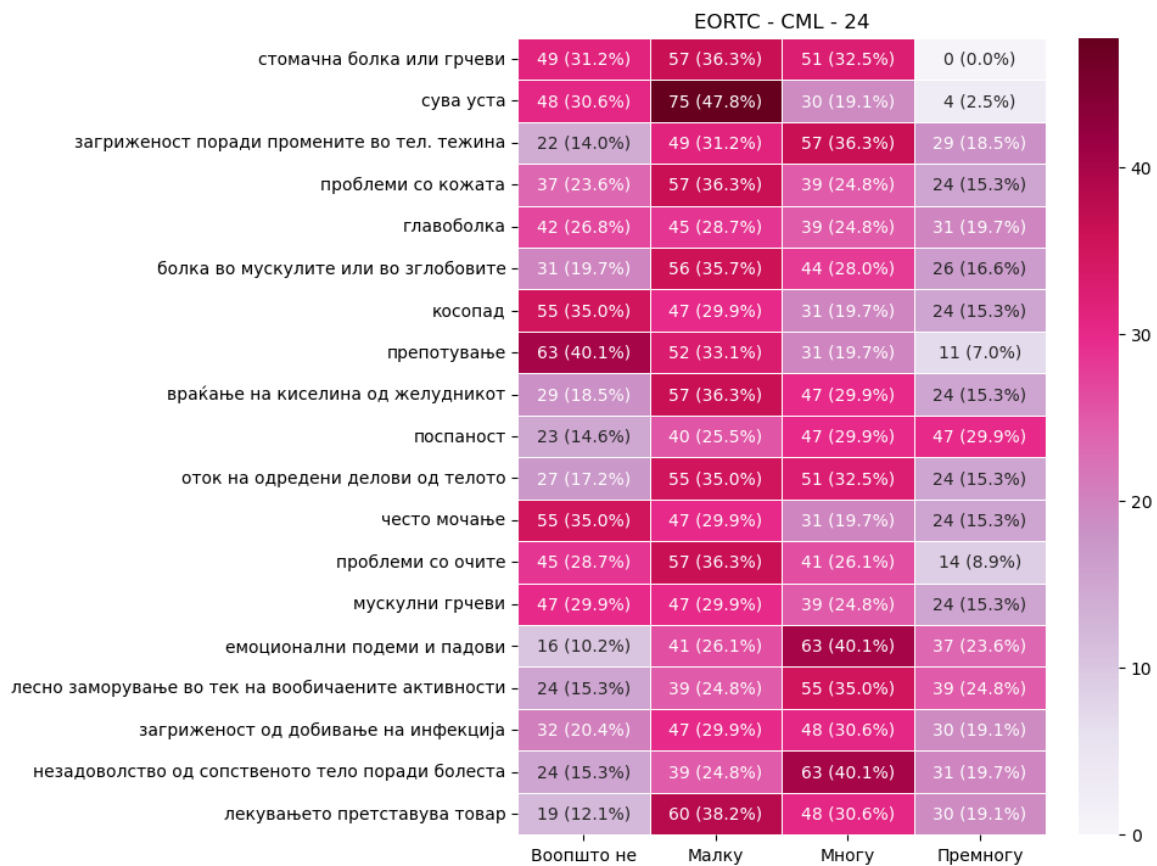


7.2.3 Анализа на примерокот според појавата на несакани ефекти од терапијата

Имплементација на прашалникот EORTC QLQ-CML24 во клиничките испитувања може да обезбеди важни информации за PROs за подобро клиничко следење на пациентите со ХМЛ за евентуалната појава на несакани настани. Со оглед на хроничното земање на тековната орална терапија со TKI, којашто обично се администрира на дневна основа, брзото препознавање и соодветното менаџирање на несаканите настани е од огромна важност. Неодамнешните истражувања, добро ја илустрираат важноста на користење на податоците на PROs во реалниот живот, со цел да се подобри холистичкиот пристап кон пациентите со ХМЛ [78].

Во контекст на ова, испитаниците имаа можност да одговорат на прашањата за нивната физичка активност, емоционална состојба, социјална интеракција, когнитивно функционирање, како и во однос на појавата на симптоми од болеста и несакани ефекти од терапијата, при што за одговорите беа дадени четири можности: „Воопшто не“, „Малку“, „Многу“ и „Премногу“.

Табела и Графикон 8. Анализа на испитаниците според појавата на несакани ефекти



Секоја ќелија го претставува бројот и процентот на одговори во секоја категорија за конкретен симптом или проблем. Така, ниту еден од испитаниците не детектирал премногу стомачна болка или грчеви, само 4 (2.5%) од испитаниците се пожалиле на сува уста, а 11 (7.0%) од испитаниците пријавиле преназначено препотување. Од друга страна, во оваа група 47 (29.9%) од испитаниците пријавиле пренагласена поспаност, по што следуваа 39 (24.8%) и 37 (23.6%) од испитаниците со преназначен замор во текот на вообичаените активности и емоционалните подеми и падови, соодветно.

Најмногу пријавени симптоми, се забележаа кај групата „Малку“. Така, во оваа група дури 75 (47.8%) од испитаниците пријавија малку симптоми на сува уста. Ова претставува и највисоката поединечна фреквенција, следено со 60 (38.2%) од испитаниците кои кажале дека лекувањето им претставува мал товар. Малку стомачна болка или грчеви, проблеми со кожата, враќање на киселина од желудникот како и проблеми со очите беа симптоми за кои се изјаснија по 57 (36.3%) од испитаниците.

○ **Внатрешна конзистентност Cronbach's Alpha на EQ-5D-5L**

За согледување на внатрешната конзистентност на блокот прашања, преземени од стандардизираниот прашалник EQ-5D-5L, направена беше анализа на веродостојноста (Reliability analysis) на добиените одговори и тоа за петте прашања преку пресметување на коефициентот Cronbach's alpha.

Табела 9. Внатрешна конзистентност за EQ-5D-5L

EQ-5D-5L	Cronbach's Alpha	Cronbach's Alpha Based on Standardized Items	Вкупно прашања
Вкупно	0.726	0.712	5

Добиената вредност за Cronbach's Alpha=0.726 укажува на добра внатрешна конзистентност на прашалникот EQ-5D-5L, што значи дека петте димензии (подвижност, грижа за себе, секојдневни активности, болка/непријатност, анксиозност/депресија) се доволно поврзани и заедно можат да го мерат концептот на општото здравје. Ова укажува дека анкетата е релативно сигурна во проценувањето на здравствената состојба на испитаниците.

EQ-5D-5L прашалникот е развиен од EuroQoL Group како стандардизирана мерка за здравјето и за клиничка проценка, односно за квалитетот на животот поврзан со здравјето (HRQoL). EQ-5D-5L се состои од описниот систем на прашања EQ-5D-5L и EQ визуелна аналогна скала (EQ VAS). Описниот систем на EQ-5D-5L содржи 5 димензии (мобилност, грижа за себе, секојдневни активности, болка/непријатност и анксиозност/депресија). Испитаниците избираат ниво од 1 до 5 за секоја димензија и тоа: 1) немам проблеми; 2) имам мали проблеми; 3) имам умерени проблеми; 4) имам сериозни проблеми; и 5) имам екстремни проблеми. Од друга страна, EQ-VAS ќе го евидентира здравјето-денес на испитаникот на вертикална визуелна аналогна скала од 0 до 100, во кој 100 е „најдоброто здравје што може да се замисли“, а оценката 0 е „најлошата замислива здравствена состојба“ согласно оценката на испитаниците. [23]

За анализа на резултатите од овој дескриптивен систем, беа спроведени статистички тестови кои го прикажуваат здравствениот профил на испитаниците.

7.2.4 Анализа на примерокот од аспект на подвижноста според полот и возраста

➤ *Анализа на подвижноста според полот*

Подвижност - Најголемиот дел од испитаниците немаат проблеми со подвижноста - 102 (58.23%), следени од оние коишто имаат мали проблеми - 42 (32.91%), додека помал дел имаат умерени проблеми - 10 (8.84%), сериозни проблеми - 1 (0.01%) и неможност за самостојно одење - 2 (0.01%) (Табела 10., Графикон 10.).

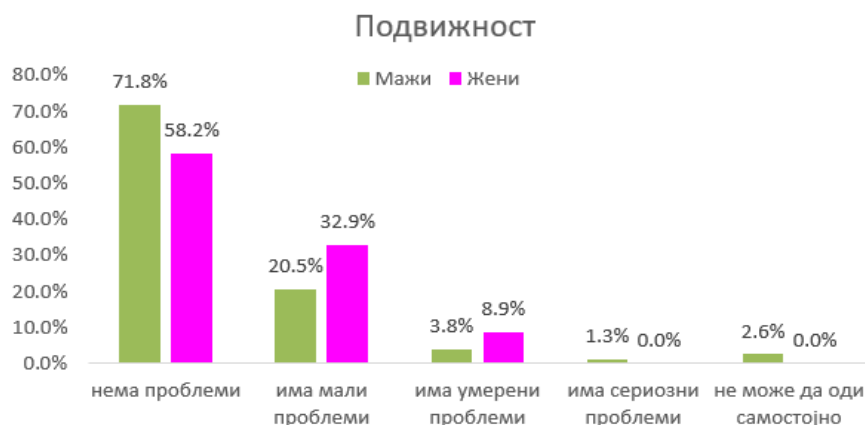
Табела 10. Анализа на подвижноста според полот

Параметар	Пол			p-вредност
	Мажи	Жени	Вкупно	
ПОДВИЖНОСТ				
нема проблеми	56 (71.79%)	46 (58.23%)	102 (58.23%)	$\chi^2 = 7.95529$; df=4; p=0.09323
има мали проблеми	16 (20.51%)	26 (32.91%)	42 (32.91%)	
има умерени проблеми	3 (3.85%)	7 (8.86%)	10 (8.84%)	
има сериозни проблеми	1 (1.28%)	0 (0.00%)	1 (0.01%)	
не може да оди самостојно	2 (2.56%)	0 (0.00%)	2 (0.01%)	
$\chi^2 = \text{Pearson Chi-square test};$			*сигнификантно за p<0.05	

И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент немаат проблеми со подвижноста и тоа за консеквентно 56 (71.79%) и 46 (58.23%), следени од оние со мали проблеми за консеквентно 16 (20.51%) и 26 (32.9%), умерени проблеми за консеквентно 3 (3.85%) и 7 (8.86%) додека сериозни проблеми и неможност за самостојно одење кај мажите се застапени за консеквентно 1 (1.23%) и 2 (2.56%), а воопшто нема кај испитаниците од женски пол.

За p>0.05 не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и подвижноста (Pearson Chi-square=7.95529; df=4; p=0.09323) (Табела 10.).

Графикон 10. Анализа на подвижноста според полот

➤ **Анализа на подвижноста според возраста**

Анализата на подвижноста според возраста покажа дека најголем дел од испитаниците немаат проблеми со подвижноста - 101 (64.97%), додека значителен дел од нив пријавиле дека имаат мали проблеми - 42 (26.75%). Испитаниците со умерени проблеми се 10 (6.37%), додека 1 испитаник (0.64%) има сериозни проблеми и 2 испитаници (1.27%) не можат да одат самостојно. Просечната возраст на сите испитаници е 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имаат над 60 години за Median IQR=53 (70.0 - 45.0) (Табела 11. и Графикон 11).

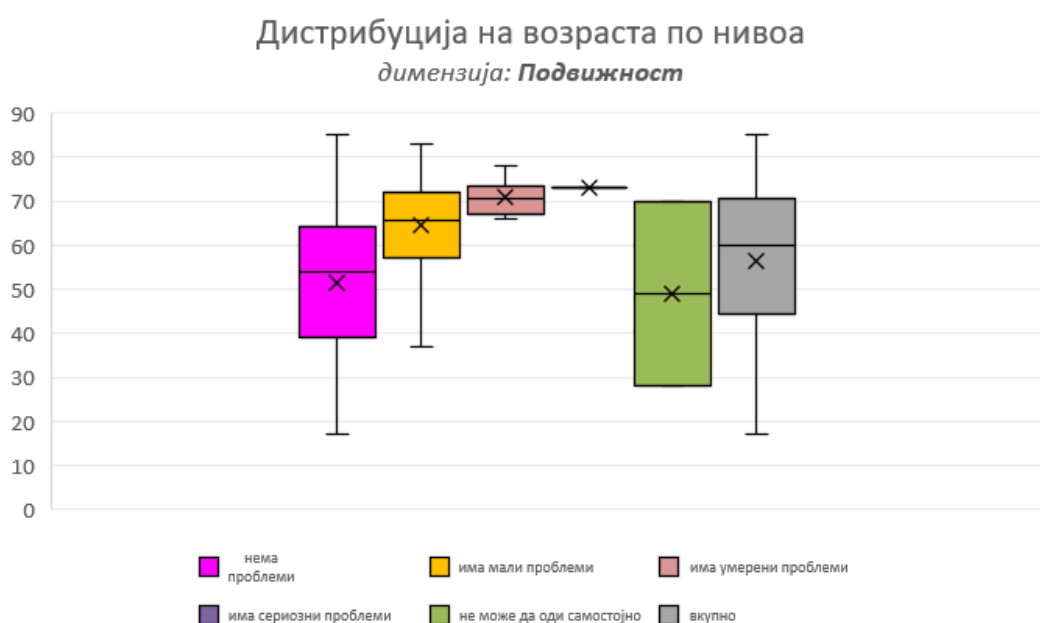
Табела 11. Анализа на подвижноста според возраста

Параметар	ПОДВИЖНОСТ						p
	нема проблеми (ниво 1)	има мали проблеми (ниво 2)	има умерени проблеми (ниво 3)	има сериозни проблеми (ниво 4)	не може да оди самостојно (ниво 5)	Вкупно	
Возраст (години)							$\chi^2=29.64807$; df=4; p=0.00000* ниво 1/ниво 2: Z=4.29144; p=0.00018* ниво 1/ниво 3: Z=3.71042; p=0.00207* ниво 1/ниво 5: Z=0.13023; p=8.96383 ниво 1/ниво 4: Z=1.36273; p=1.72967 ниво 2/ниво 3: Z=1.72064; p=0.85315 ниво 2/ниво 5: Z=0.87456; p=3.81814 ниво 2/ниво 4: Z=0.92810; p=3.53356 ниво 3/ниво 5: Z=1.19206; p=2.33239 ниво 3/ниво 4: Z=0.63681; p=5.24247 ниво 5/ниво 4: Z=0.43073; p=6.66667
Број (N)	101 (64.97%)	42 (26.75%)	10 (6.37%)	1 (0.64%)	2 (1.27%)	157 (100%)	
Mean $\pm$ SD	51.59 $\pm$ 16.55	64.43 $\pm$ 10.82	70.80 $\pm$ 3.49	73.00 $\pm$ 0.00	49.00 $\pm$ 21.00	56.35 $\pm$ 16.23	
Min/Max	17/85	37/83	66/78	73/73	28/70	17/85	
Median (IQR)	54.0 (64.0 - 39.3)	65.5 (71.8 - 57.3)	70.5 (72.8 - 67.8)	73.0 (73.0 - 73.0)	49.0 (59.5 - 38.5)	60.0 (70.0 - 45.0)	
Z=Mann-Whitney U Test; χ^2 = Kruskal-Wallis H Test ;							*сигнификантно за p<0.05

Кај испитаниците без проблеми во подвижноста, просечната возраст е 51.59 ± 16.55 години, додека 50% од испитаниците имаат над 54 години за Median IQR=54 (64.0 - 39.3).

Возраста и нивоата на подвижноста, со Mann-Whitney U тест за $p < 0.05$, беше сигнификантно значајна кај испитаниците од: а) ниво1/ниво2 ($Z=4.291$; $p=0.00018$) и б) ниво1/ниво3 ($Z=3.710$; $p=0.00207$), при што нивото на подвижноста се зголемува со возраста на испитаниците (за Kruskal-Wallis H тест: $\chi^2_{(2)}=29.64807$; $p=0.00000$). За останатите парови на различни нивоа во подвижноста со возраста, за $p > 0.05$, немаше сигнификантна разлика.

Графикон 11. Анализа на подвижноста според возраста



7.2.5 Анализа на примерокот од аспект на грижата за себе според возраста и полот

➤ Анализа на грижата за себе според полот

Најголемиот дел од испитаниците немаат проблеми со грижата за себе (самостојно миење, облекување и сл.) - 145 (92.36%), следени од оние коишто имаат мали или умерени проблеми со по 5 (3.18%), додека умерени и сериозни проблеми имаат по 1 (0.64%) од испитаниците (Табела 12. и Графикон 12.).

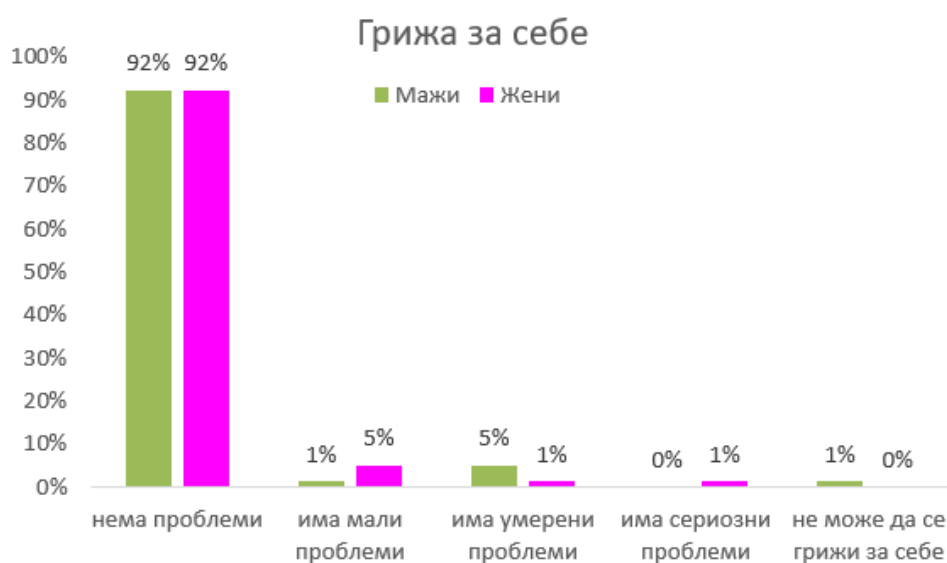
Табела 12. Анализа на грижата за себе според полот

Параметар	Пол			p-вредност
	Мажи	Жени	Вкупно	
ГРИЖА ЗА СЕБЕ				
нема проблеми	72 (92.31%)	73 (92.41%)	145 (92.36%)	$\chi^2 = 5.60075$; $df=4$; $p=0.23101$
има мали проблеми	1 (1.28%)	4 (5.06%)	5 (3.18%)	
има умерени проблеми	4 (5.13%)	1 (1.27%)	5 (3.18%)	
има сериозни проблеми	0 (0%)	1 (1.27%)	1 (0.64%)	
не може да се грижи за себе	1 (1.28%)	0 (0%)	1 (0.64%)	
$\chi^2 = \text{Pearson Chi-square test};$			*сигнификантно за $p<0.05$	

И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент немале проблеми и тоа за консеквентно 72 (92.31%) и 73 (92.41%). Машките испитаници во нивото 2 (има мали проблеми) и нивото 5 (воопшто не може да се грижи за себе) беа застапени со по 1 (1.28%), додека умерени проблеми имале 4 (5.13%) од машките испитаници. Кај жените, мали проблеми пријавиле 4 (5.06%), а умерени и сериозни проблеми имале по 1 (1.27%) додека нема жени коишто пријавиле дека не можат да се грижат за себе.

За $p<0.05$, не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и грижата за себе ($\text{Pearson Chi-square}=5.60075$; $df=4$; $p=0.23101$) (Табела 12.).

Графикон 12. Анализа на грижата за себе според полот



➤ **Анализа на грижата за себе според возраста**

Анализата на грижата за себе според возраста покажа дека најголемиот дел од испитаниците немале проблеми со грижата за себе - 145 (92.36%), додека мали и умерени проблеми имале по 5 (3.18%), додека оние коишто пријавиле сериозни проблеми и оние коишто не можат да се грижат за себе биле по 1 (0.64%). Просечната возраст на сите испитаници е 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имаат над 60 години за Median IQR=57.0 (70.0 - 45.0) (Табела 13. и Графикон 13.).

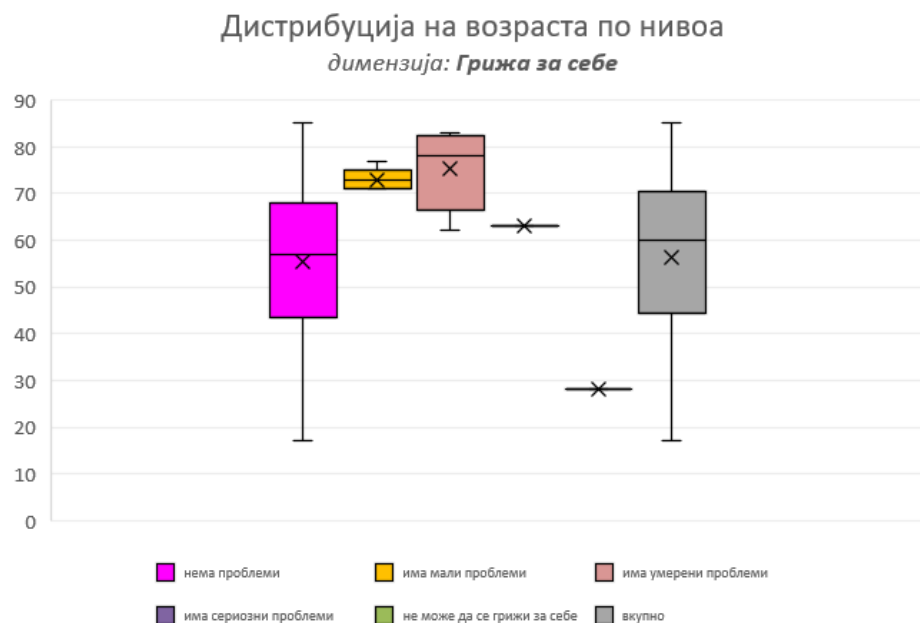
Табела 13. Анализа на грижата за себе според возраста

Параметар	ГРИЖА ЗА СЕБЕ						p
	нема проблеми (ниво 1)	има мали проблеми (ниво 2)	има умерени проблеми (ниво 3)	има сериозни проблеми (ниво 4)	не може да се грижи за себе (ниво 5)	Вкупно	
Возраст (години)							$\chi^2=17.36299$; df=4; p=0.00164* ниво 1/ниво 5: Z=1.44794; p=1.47635 ниво 1/ниво 3: Z=2.80172; p=0.05083*¹ ниво 1/ниво 2: Z=2.79127; p=0.05250*¹ ниво 1/ниво 4: Z=0.34418; p=7.30709 ниво 5/ниво 3: Z=0.96742; p=3.33333 ниво 5/ниво 2: Z=1.20605; p=2.27800 ниво 5/ниво 4: Z=0.00000; p=10.00000 ниво 3/ниво 2: Z=0.63640; p=5.24518 ниво 3/ниво 4: Z=0.43073; p=6.66667 ниво 2/ниво 4: Z=1.20605; p=2.27800
Број (N)	145 (92.36%)	5 (3.18%)	5 (3.18%)	1 (0.64%)	1 (0.64%)	157 (100%)	
Mean $\pm$ SD	55.28 $\pm$ 15.95	73.00 $\pm$ 2.19	75.20 $\pm$ 7.83	63.00 $\pm$ 0.00	28.00 $\pm$ 0.00	56.35 $\pm$ 16.23	
Min/Max	17/85	71/77	62/83	63/63	28/28	17/85	
Median (IQR)	57.0 (68.0 - 44.0)	73.0 (73.0 - 71.0)	78.0 (82.0 - 71.0)	63.0 (63.0 - 63.0)	28.0 (28.0 - 28.0)	60.0 (70.0 - 45.0)	
Z=Mann-Whitney U Test; χ^2 = Kruskal-Wallis H Test ;							*сигнификантно за p<0.05, * ¹ сигнификантно за p<0.1

Кај испитаниците без проблеми во грижата за себе, просечната возраст беше 55.28 ± 15.95 години, додека 50% од испитаниците имаат над 57 години за Median IQR=57.0 (68.0 - 44.0).

Возраста и нивоата на грижата за себе, со Mann-Whitney U тест за p<0.01, беше сигнификантно значајна кај испитаниците од: а) ниво1/ниво3 (Z=2.802; p=0.05083) и б) ниво1/ниво2 (Z=2.791; p=0.05250), при што нивото на грижата за себе се зголемува со возраста на испитаниците (за Kruskal-Wallis H тест: $\chi^2_{(4)}=17.36299$; p=0.00164). За останатите парови на различни нивоа во грижата за себе со возраста, за p>0.05, немаше сигнификантна разлика.

Графикон 13. Анализа на грижата за себе според возраста



7.2.6 Анализа на примерокот од аспект на секојдневните активности според возраста и полот

➤ Анализа на секојдневните активности според полот

Најголемиот дел од испитаниците немале проблеми во извршување на секојдневните активности (работа, учење, домашна работа, семејни или слободни активности) - 98 (62.42%), следени од оние коишто имале мали проблеми 39 (24.84%), додека умерени проблеми имале 17 (10.83%) од испитаниците. Сериозни проблеми пријавиле 3 (1.91%) испитаници, додека нема испитаници кои не можеле сами да ги извршуваат секојдневните активности (Табела 14., Графикон 14.).

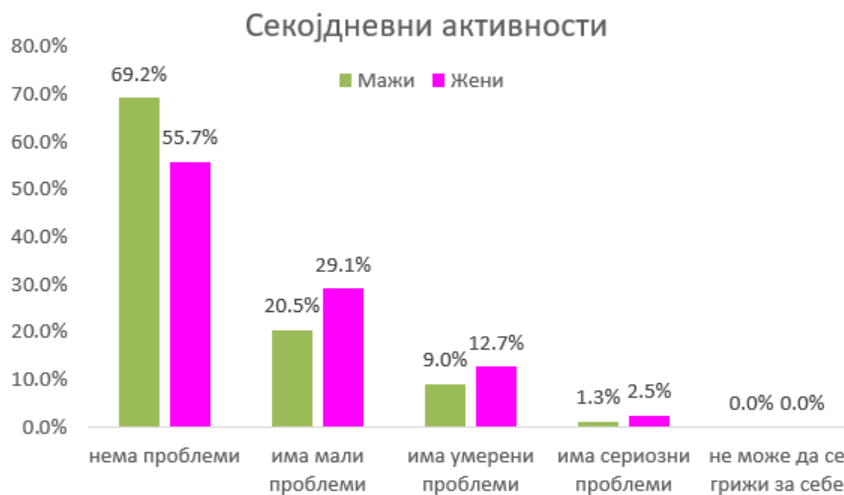
Табела 14. Анализа на секојдневните активности според полот

Параметар	Пол			p-вредност
	Мажи	Жени	Вкупно	
СЕКОЈДНЕВНИ АКТИВНОСТИ				
нема проблеми	54 (69.23%)	44 (55.7%)	98 (62.42%)	$\chi^2=3.13332$; df=3; p=0.37152
има мали проблеми	16 (20.51%)	23 (29.11%)	39 (24.84%)	
има умерени проблеми	7 (8.97%)	10 (12.66%)	17 (10.83%)	
има сериозни проблеми	1 (1.28%)	2 (2.53%)	3 (1.91%)	
не може да ги извршува	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
χ^2 = Pearson Chi-square test;			*сигнификантно за p<0.05	

И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент не пријавиле проблеми и тоа за консеквентно 54 (69.23%) и 44 (55.7%). Мали проблеми евидентирани беа за консеквентно 16 (20.51%) и 23 (29.11%), умерени проблеми беа евидентирани за консеквентно 7 (8.97%) и 10 (12.66%), додека сериозни проблеми при извршување на секојдневните активности беа евидентирани за консеквентно 1 (1.28%) и 2 (2.53%) од испитаниците.

За $p > 0.05$, не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и извршувањето на секојдневните активности (Pearson Chi-square=3.13332; df=3; $p=0.37152$) (Табела 14.).

Графикон 14. Анализа на секојдневните активности според полот



➤ Анализа на секојдневните активности според возраста

Анализата на секојдневните активности според возраста покажа дека најголем дел од испитаниците не пријавиле проблеми со секојдневните активности - 98 (62.42%), додека значителен дел од нив пријавиле дека имаат мали проблеми - 39 (24.84%). Испитаниците со умерени проблеми биле 17 (10.83%), додека 3 (1.91%) испитаници имале сериозни проблеми, и никој не пријавил дека не може самостојно да ги извршува секојдневните активности. Просечната возраст на сите испитаници била 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имаат над 60 години за Median IQR=53.5 (70.0 - 45.0) (Табела 15. и Графикон 15.).

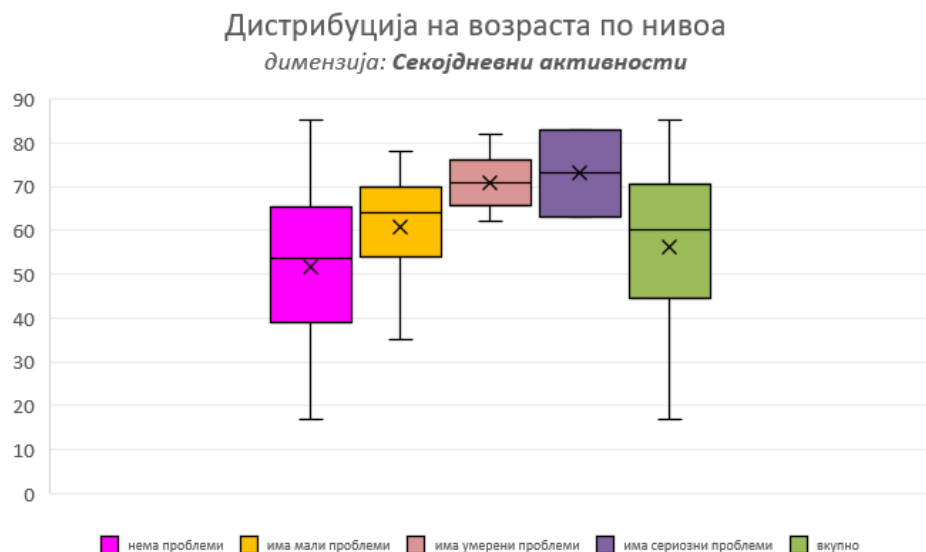
Кај испитаниците без проблеми во секојдневните активности, просечната возраст била 51.61 ± 17.07 години, додека 50% од испитаниците имале над 53.5 години за Median IQR=53.5 (64.5 - 39.0).

Табела 15. Анализа на секојдневните активности според возраста

Параметар	СЕКОЈДНЕВНИ АКТИВНОСТИ						p
	нема проблеми (ниво 1)	има мали проблеми (ниво 2)	има умерени проблеми (ниво 3)	има сериозни проблеми (ниво 4)	не може да ги извршува (ниво 5)	Вкупно	
Возраст (години)							$\chi^2 = 28.53479$; $df=3$; p=0.00000* ниво 1/ниво 2: $Z = 2.81776$; p=0.02902* ниво 1/ниво 3: $Z = 4.44202$; p=0.00005* ниво 1/ниво 4: $Z = 2.13129$; $p=0.19839$ ниво 2/ниво 3: $Z = 3.14843$; p=0.00985* ниво 2/ниво 4: $Z = 1.66179$; $p=0.57933$ ниво 3/ниво 4: $Z = 0.26543$; $p=4.74408$
Број (N)	98 (62.42%)	39 (24.84%)	17 (10.83%)	3 (1.91%)	0 (0%)	157 (100%)	
Mean $\pm$ SD	51.61 $\pm$ 17.07	60.67 $\pm$ 11.04	70.82 $\pm$ 5.64	73.00 $\pm$ 8.16	0	56.35 $\pm$ 16.23	
Min/Max	17/85	35/78	62/82	63/83	0	17/85	
Median (IQR)	53.5 (64.5 - 39.0)	64.0 (70.0 - 54.0)	71.0 (75.0 - 67.0)	73.0 (78.0 - 68.0)	0	60.0 (70.0 - 45.0)	
Z=Mann-Whitney U Test; χ^2 = Kruskal-Wallis H Test ;							*сигнификантно за p<0.05

Возраста и нивоата на секојдневните активности, со Mann-Whitney U тест за $p < 0.05$, беше сигнификантно значајна кај испитаниците од: а) ниво1/ниво2 ($Z=2.818$; $p=0.02902$); б) ниво1/ниво3 ($Z=4.442$; $p=0.00005$) и в) ниво2/ниво3 ($Z=3.148$; $p=0.00985$), при што нивото на секојдневните активности се зголемува со возраста на испитаниците (за Kruskal-Wallis H тест: $\chi^2=28.53479$; $df=3$; $p=0.00000$). За останатите парови на различни нивоа во грижата за себе со возраста, за $p > 0.05$, немаше сигнификантна разлика.

Графикон 15. Анализа на секојдневните активности според возраста



7.2.7 Анализа на примерокот од аспект на болка/непријатност според возраста и полот

➤ Анализа на постоењето на болка/непријатност според полот

Најголемиот дел од испитаниците не пријавиле болка или непријатност - 114 (72.61%), следени од оние кои имале мала болка или непријатност 37 (23.57%), додека умерена болка/непријатност пријавиле 6 (3.82%) од испитаниците. Силна и екстремна болка/непријатност меѓу испитаниците не беа детектирани (Табела 16., Графикон 16.).

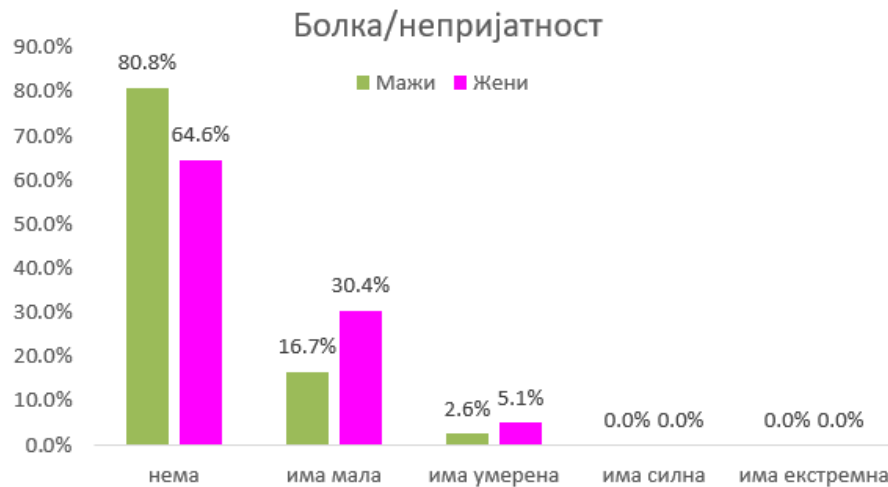
Табела 16. Анализа на чувството на болка/непријатност според полот

Параметар	Пол			p-вредност
	Мажи	Жени	Вкупно	
БОЛКА/НЕПРИЈАТНОСТ				
нема	63 (80.77%)	51 (64.56%)	114 (72.61%)	$\chi^2 = 5.19394$; df=2; p=0.07450
има мала	13 (16.67%)	24 (30.38%)	37 (23.57%)	
има умерена	2 (2.56%)	4 (5.06%)	6 (3.82%)	
има силна	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
има екстремна	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
$\chi^2 = \text{Pearson Chi-square test};$			*сигнификантно за p<0.05	

И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент не пријавиле болка и тоа за консеквентно 63 (80.77%) и 51 (64.56%). Мала болка/непријатност евидентирани беа за консеквентно 13 (16.67%) и 24 (30.38%), додека умерена болка/непријатност беа евидентирани за консеквентно 2 (2.56%) и 4 (5.06%).

За $p>0.05$, не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и болката/непријатноста ($\text{Pearson Chi-square}=5.19394$; $df=2$; $p=0.07450$) (Табела 16.).

Графикон 16. Анализа на постоењето на болка/непријатност според полот



➤ **Анализа на постоењето на болка/непријатност според возраста**

Анализата на постоење на болка/непријатност според возраста, покажа дека најголемиот дел од испитаниците не пријавиле болка/непријатност - 114 (72.61%), додека значителен дел од нив пријавиле дека имаат мала болка/непријатност - 37 (23.57%). Испитаниците со умерена болка се 6 (3.82%), додека никој не пријавил силна или екстремна болка. Просечната возраст на сите испитаници е 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имале над 60 години за Median IQR=56.0 (70.0 - 45.0) (Табела 17. и Графикон 17.).

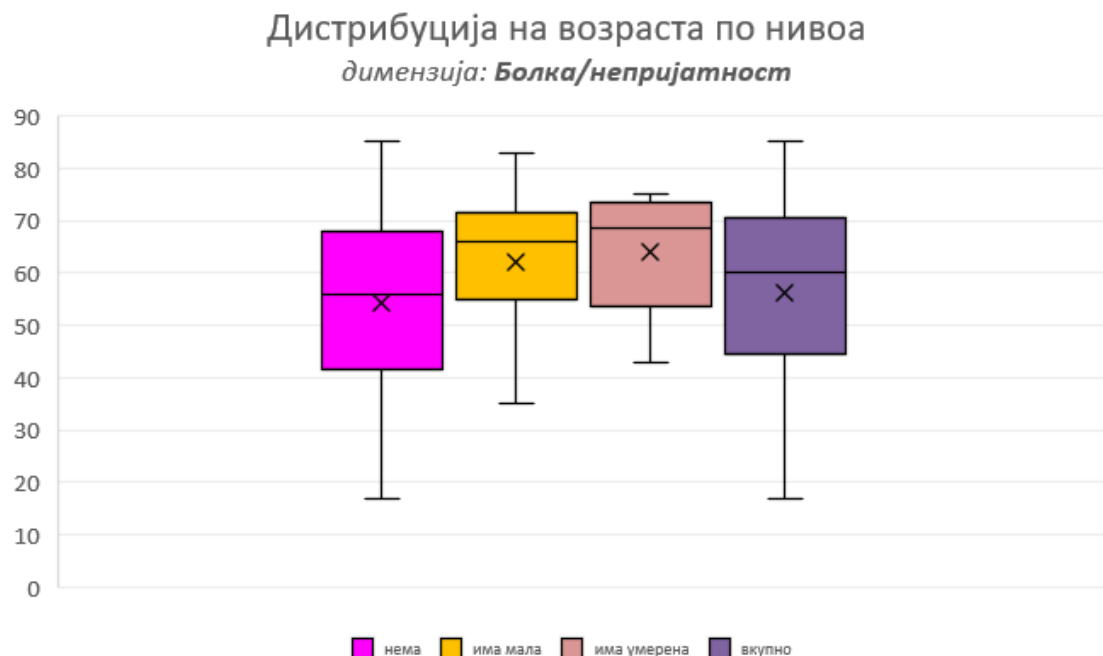
Кај испитаниците без болка/непријатност, просечната возраст била 54.10 ± 16.64 години, додека 50% од испитаниците имале над 56 години за Median IQR=56.0 (68.0 - 42.0). Испитаниците со мала болка/непријатност имале повисока просечна возраст од оние без болка 62.03 ± 13.68 години, додека 50% од испитаниците имале над 66 години за Median IQR=66.0 (71.0 - 55.0). Испитаниците со умерена болка/непријатност имале просечна возраст од 64.17 ± 11.14 години, додека 50% од испитаниците имале над 68.5 години за Median IQR=68.5 (72.5 - 59.3).

Табела 17. Анализа на постоењето на болка/непријатност според возраста

Параметар	БОЛКА/НЕПРИЈАТНОСТ						p
	нема (ниво 1)	има мала (ниво 2)	има умерена (ниво 3)	има силна (ниво 4)	има екстремна (ниво 5)	Вкупно	
Возраст (години)							
Број (N)	114 (72.61%)	37 (23.57%)	6 (3.82%)	0 (0%)	0 (0%)	157 (100%)	$\chi^2=8.14862$; df=2; p=0.017004* ниво 1/ниво 2: Z=2.56429; p=0.03102* ниво 1/ниво 3: Z=1.51177; p=0.39177 ниво 2/ниво 3: Z=0.40343; p=2.05991
Mean $\pm$ SD	54.10 $\pm$ 16.64	62.03 $\pm$ 13.68	64.17 $\pm$ 11.14	0	0	56.35 $\pm$ 16.23	
Min/Max	17/85	24/83	43/75	0	0	17/85	
Median (IQR)	56.0 (68.0 - 42.0)	66.0 (71.0 - 55.0)	68.5 (72.5 - 59.3)	0	0	60.0 (70.0 - 45.0)	
Z=Mann-Whitney U Test; χ^2 = Kruskal-Wallis H Test ;							*сигнификантно за p<0.05

Возраста и нивоата на болка/непријатност, со Mann-Whitney U тест за $p<0.05$, беше сигнификантно значајна кај испитаниците од ниво1/ниво2 ($Z=2.564$; $p=0.03102$) при што нивото на болката/непријатноста се зголемува со возраста на испитаниците (за Kruskal-Wallis H тест: $\chi^2=8.14862$; $df=2$; $p=0.017004$). За останатите парови на различни нивоа во грижата за себе со возраста, за $p>0.05$, немаше сигнификантна разлика (Табела 17.).

Графикон 17. Анализа на постоењето на болка/непријатност според возраста



7.2.8 Анализа на примерокот од аспект на анксиозност/депресија според возраста и полот

➤ Анализа на постоењето на анксиозност/депресија според полот

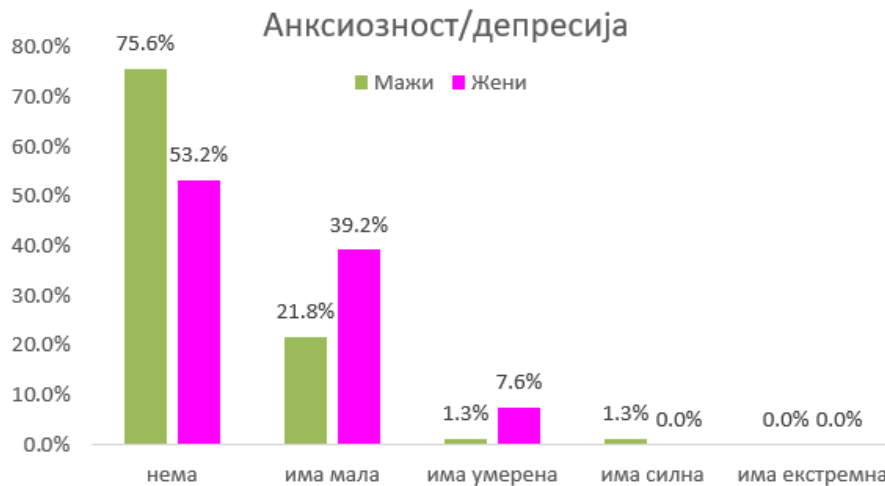
Анализата на анксиозноста/депресијата според полот покажа дека најголем дел од испитаниците не пријавиле постоење на анксиозност/депресија - 101 (64.33%), каде што 59 (75.64%) се мажи, а 42 (53.16%) се жени. Забележителен дел од испитаниците пријавиле дека имале ниско ниво на анксиозност/депресија - 48 (30.57%), од кои 17 (21.79%) се мажи и 31 (39.24%) се жени. Испитаниците коишто пријавиле умерено ниво на анксиозност/депресија се 7 (4.46%), каде 1 (1.28%) е маж, а 6 (7.59%) се жени. Само 1 (0.64%) испитаник од машки пол пријавил високо ниво на анксиозност/депресија, а ниту еден не пријавил екстремна анксиозност/депресија. (Табела 18. и График 18.).

Табела 18. Анализа на постоењето на анксиозност/депресија според полот

Параметар	Пол			p-вредност
	Мажи	Жени	Вкупно	
АНКСИОЗНОСТ/ДЕПРЕСИЈА				
нема вознемиреност/депресија	59 (75.64%)	42 (53.16%)	101 (64.33%)	$\chi^2 = 5.19394$; df=2; p=0.07450
има малку вознемиреност/депресија	17 (21.79%)	31 (39.24%)	48 (30.57%)	
има умерена вознемиреност/депресија	1 (1.28%)	6 (7.59%)	7 (4.46%)	
многу вознемиреност/депресија	1 (1.28%)	0 (0%)	1 (0.64%)	
премногу вознемиреност/депресија	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
$\chi^2 = \text{Pearson Chi-square test};$			*сигнификантно за p<0.05	

За $p > 0.05$, не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и различните нивоа на анксиозност/депресија (Pearson Chi-square тест=5.19394; df=2; p=0.07450) (Табела 18).

Графикон 18. Анализа на постоењето на анксиозност/депресија според полот



➤ **Анализа на постоењето на анксиозност/депресија според возраста**

Анализата на анксиозноста/депресијата според возраста покажа дека најголем дел од испитаниците не пријавиле појава на анксиозност/депресија - 101 (64.33%), додека пак, значителен дел од нив пријавиле дека имаат ниско ниво на анксиозност/депресија - 48 (30.57%). Испитаниците со умерена анксиозност/депресија биле 7 (4.46%), додека 1 (0.64%) испитаник пријавил високо ниво на анксиозност/депресија и ниеден од испитаниците не пријавил екстремна анксиозност/депресија. Просечната возраст на сите испитаници била 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имаат над 60 години за Median IQR=60.0 (70.0 - 45.0) (Табела 19. и Графикон 19.).

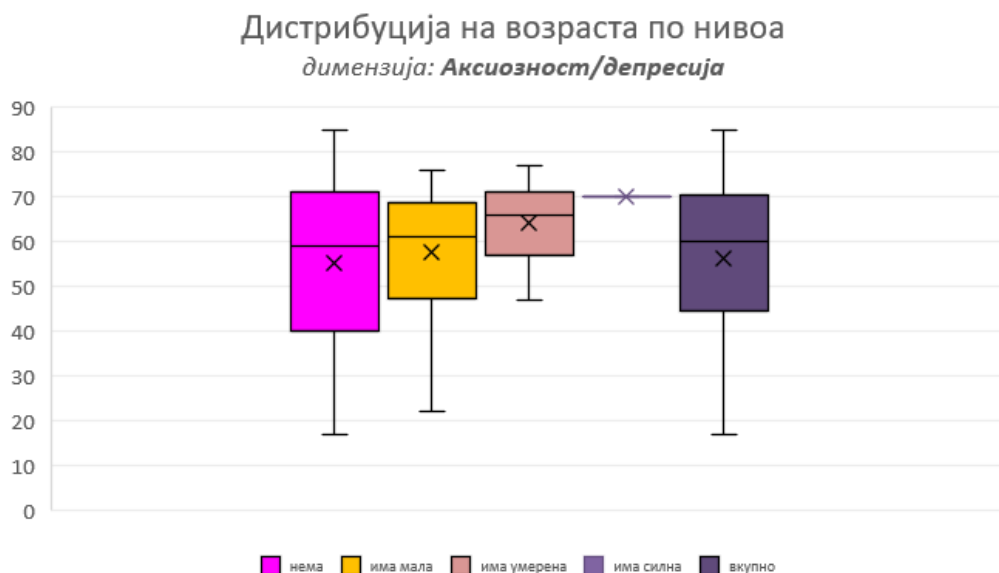
Кај испитаниците коишто не пријавиле анксиозност/депресија како најзастапени, просечната возраст била 55.07 ± 17.51 години, додека 50% од испитаниците имале над 59 години за Median IQR=59.0 (71.0 - 40.0).

За $p > 0.05$, анализата не утврди статистички значајна разлика помеѓу возраста на испитаниците и различните нивоа на анксиозност/депресија (за Kruskal-Wallis H тест: $\chi^2=2.70965$; $df=3$; $p=0.43859$).

Табела 19. Анализа на постоењето на анксиозност/депресија според возраста

Параметар	АНКСИОЗНОСТ/ДЕПРЕСИЈА						p
	нема (ниво 1)	има мала (ниво 2)	има умерена (ниво 3)	има силна (ниво 4)	има екстремна (ниво 5)	Вкупно	
Возраст (години)							$\chi^2=2.70965$; df=3; p=0.43859
Број (N)	101 (64.33%)	48 (30.57%)	7 (4.46%)	1 (0.64%)	0 (0%)	157 (100%)	
Mean $\pm$ SD	55.07 $\pm$ 17.51	57.60 $\pm$ 13.67	64.29 $\pm$ 9.07	70.00 $\pm$ 0.00	0	56.35 $\pm$ 16.23	
Min/Max	17/85	22/76	47/77	70/70	0	17/85	
Median (IQR)	59.0 (71.0 - 40.0)	61.0 (68.3 - 47.8)	66.0 (69.5 - 60.5)	70.0 (70.0 - 70.0)	0	60.0 (70.0 - 45.0)	
χ^2 = Kruskal-Wallis H Test ;						*сигнификантно за p<0.05	

Графикон 19. Анализа на постоењето на анксиозност/депресија според возраста



7.2.9 Анализа на примерокот од аспект на сопственото здравје според возраста и полот

Visual Analogy Scale (VAS) е субјективна мерка што овозможува процена на состојбата на здравје или интензитетот на одреден симптом преку визуелна репрезентација на скала, најчесто од 0 до 100. Во ова истражување, VAS е користен за да се оцени квалитетот на живот на испитаниците, при што повисоките вредности укажуваат на подобар субјективен квалитет на живот.

➤ **Анализа на оценката за сопственото здравје според полот**

Просечната оценка за сопственото здравје на пациентите со ХМЛ изнесуваше 79.9 ± 15.6 [95% CI: (77.52 - 82.40)] години со минимална, односно максимална оценка 40/100. Анализата укажа дека 50% од испитаниците во истражувањето дале висока оценка од 80 за сопственото здравје за Median IQR=80 (90 - 70) (Табела 20. и Графикон 20.).

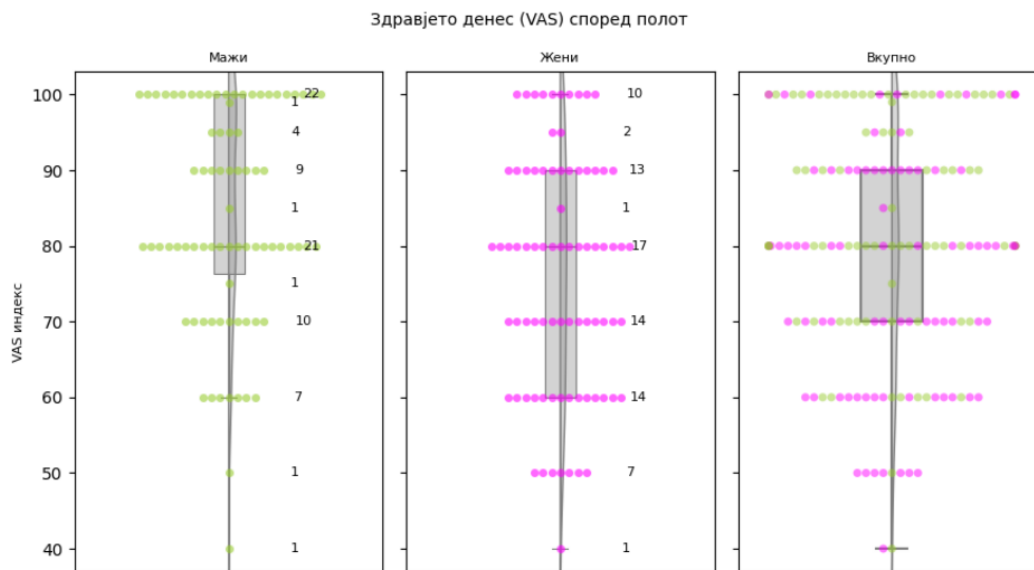
Кај испитаниците од машки пол, просечната оценка за сопственото здравје изнесуваше 83.83 ± 14.49 [(95% CI: 80.62 - 87.05)], а кај оние од женски пол таа изнесуваше 76.14 ± 15.81 [95% CI (72.65 - 79.63)]. Минималната, односно максималната оценка за сопственото здравје и кај мажите и кај жените изнесуваше 40/100 (Табела 20.).

Табела 20. Анализа на оценката за сопственото здравје според полот

Visual Analogy Scale (VAS)		Statistic	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower	Upper
Пол	Вкупно				
	Број (N)	157	1.25	77.52	82.40
	Mean ±SD	79.9 ± 15.6			
	Min/ Max	40/100			
	Median (IQR)	80 (90 - 70)			
	Мажи				
	Број (N)	78	1.64	80.62	87.05
	Mean ±SD	83.83 ± 14.49			
	Min/ Max	40/100			
	Median (IQR)	80 (100 - 76.25)			
	Жени				
	Број (N)	79	1.78	72.65	79.63
	Mean ±SD	76.14 ± 15.81			
	Min/ Max	40/100			
	Median (IQR)	80 (90 - 70)			
Mann-Whitney U Test: Z=3937.5; p=0.00226*				*сигнификантно за p<0.05	

За $p<0.05$, беше утврдена статистички значајна разлика помеѓу вредностите на VAS кај мажите и жените (за Mann-Whitney U тест: Z=3937,5; $p=0.00226$), што укажува дека мажите имаат повисоки просечни вредности на VAS во споредба со жените во овој примерок.

Графикон 20. Анализа на оценката за сопственото здравје според полот



➤ Анализа на оценката за сопственото здравје според возраста

Во оваа анализа, оценката за сопственото здравје (VAS) беше разгледана во седум различни возрасни групи, почнувајќи од најмладите (16-25 години) до најстарите (над 76 години). Возрасните групи беа поделени според 10-годишен интервал со цел да се добие појасна слика за варијациите во оценката за сопственото здравје низ различни возрасни категории.

Најголем дел од испитаниците биле на возраст од 66-75 години и тоа 43 (27.39%), додека најмалиот дел од нив биле на возраст од 16-25 години каде што има 8 (5.1%) испитаници. Просечната VAS оценка е највисока кај најмладата група од 16-25 години (96.88 ± 5.56), а најниска кај групата од 66-75 години (73.12 ± 13.77).

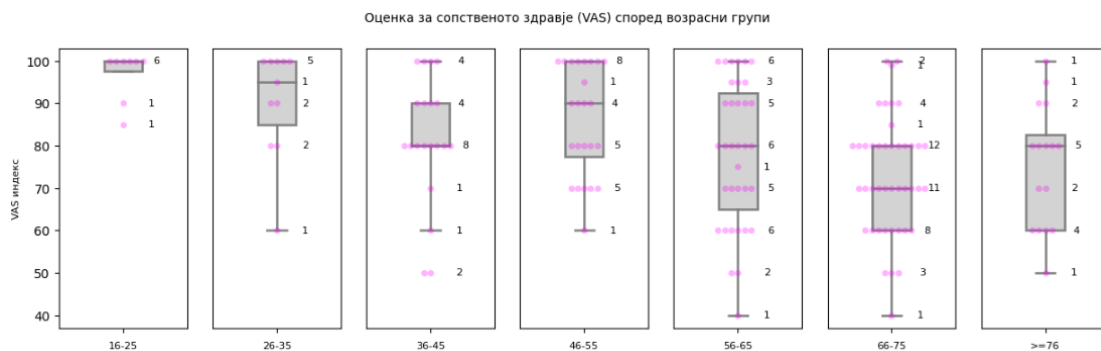
Најмладата група (16-25 години) имала релативно висок минимум од 85 и максимум од 100, што укажува на мал опсег на разлики и висока доследност во позитивните оценки за сопственото здравје. Спротивно на тоа, групата од 56-65 години покажува значително поголем опсег, со минимална вредност од 40 и максимална од 100, што укажува на поголема варијација во начинот на кој испитаниците ја перципираат својата здравствена состојба. Максималните вредности во групите над 46 години често достигнуваат до 100, што покажува дека и покрај општата тенденција на намалување на VAS оценката со возраста, постојат испитаници во секоја група коишто ја перципираат својата здравствена состојба многу позитивно (Графикон 21.).

За $p < 0.05$, постоеше сигнификантна разлика во VAS оценките меѓу возрастните групи (за Kruskal-Wallis H тест: $\chi^2 = 31.28288$; $df = 6$; $p = 0.00002$), што укажува дека оценката за сопственото здравје се менува со возраста (Табела 21.).

Табела 21. Анализа на оценката за сопственото здравје (VAS) според возрастните групи

Параметар		Оценка за сопственото здравје (VAS)				p
		Број (N)	Mean ±SD	Min/ Max	Median (IQR)	
Возрасни групи	16-25	8 (5.1%)	96.88 ± 5.56	85/100	100 (100 - 97.5)	$\chi^2=31.28288$; df=6; p=0.00002* 46-55/ 56-65: Z=1.73123; p=1.75163 46-55/ 26-35: Z=0.97476; p=6.92327 46-55/ 16-25: Z=2.17223; p=0.62660 46-55/ 66-75: Z=3.35854; p=0.01645* 46-55/ 36-45: Z=0.86045; p=8.18042 46-55/ >=76: Z=2.20874; p=0.571050 56-65/ 26-35: Z=2.18056; p=0.61354 56-65/ 16-25: Z=3.04429; p=0.04898* 56-65/ 66-75: Z=1.49909; p=2.81083 56-65/ 36-45: Z=0.65746; p=10.7285 56-65/ >=76: Z=0.69923; p=10.17262 26-35/ 16-25: Z=1.24426; p=4.48151 26-35/ 66-75: Z=3.38692; p=0.01484* 26-35/ 36-45: Z=1.79320; p=1.53176 26-35/ >=76: Z=2.59043; p=0.201300 16-25/ 66-75: Z=4.02699; p=0.00119* 16-25/ 36-45: Z=2.82719; p=0.09861 16-25/ >=76: Z=3.34299; p=0.017400* 66-75/ 36-45: Z=2.29665; p=0.45442 66-75/ >=76: Z=0.48833; p=13.13167 36-45/ >=76: Z=1.29532; p=4.099390
	26-35	11 (7.01%)	90.45 ± 12.15	60/100	95 (100 - 85)	
	36-45	20 (12.74%)	81.50 ± 14.59	50/100	80 (90 - 80)	
	46-55	24 (15.29%)	86.04 ± 12.66	60/100	90 (100 - 77.5)	
	56-65	35 (22.29%)	78.29 ± 16.73	40/100	80 (92.5 - 65.0)	
	66-75	43 (27.39%)	73.12 ± 13.77	40/100	70 (80 - 60)	
	>=76	16 (10.19%)	75.31 ± 14.08	50/100	80 (82.5 - 60)	
	Вкупно	157 (100%)	79.96 ± 15.55	40/100	80 (90 - 70)	
Z=Mann-Whitney U Test; χ^2 =Kruskal-Wallis H Test ;						
*сигнификантно за p<0.05						

Графикон 21. Анализа на оценката за сопственото здравје (VAS) според возрастни групи



Оценката за сопственото здравје, со Mann-Whitney U тест за $p < 0.05$, беше сигнификантно значајна кај испитаниците со: а) 46-55/66-75 ($Z = 3.359$; $p = 0.01645$); б) 56-65/16-25 ($Z = 3.044$; $p = 0.04898$); в) 66-75/16-25 ($Z = 3.387$; $p = 0.01484$); г) 56-65/над 76 ($Z = 4.027$; $p = 0.00119$) и 16-25/над 76 ($Z = 3.343$; $p = 0.01740$). За останатите парови возрастни групи со оценката за сопственото здравје, за $p > 0.05$, немаше сигнификантна разлика.

8. ДИСКУСИЈА

Студијата имаше за цел да ги истражи детерминантите на HRQoI на пациентите со ХМЛ, појавата на несаканите настани од третманот и да се утврди дали одредени демографски, социоекономски или здравствени карактеристики, имаат реперкусии врз HRQoI на пациентите со ХМЛ третирани со TKI, а со тоа да се влијае на подобрувањето на холистичкиот пристап во менаџментот на заболувањето.

○ Генерални карактеристики на примерокот

Анализа на примерокот според местото на живеење

Географска предиспозиција за појавата на ХМЛ не е идентификувана. Сепак, иако статистичките податоци значајно варираат, во Европа и во Северна Америка генерално се следат највисоки стапки на преваленција на ХМЛ. [93] Исто така, постојат географски разлики во спектарот на третманските опции, при што, особено во земјите во развој, достапноста до лековите претставува огромен проблем. [75] Анализа во однос на местото на живеење на пациентите со ХМЛ, досега не е направена во Македонија.

Нашата студија ја прикажа дистрибуцијата на испитаниците според осумте статистички региони. Од вкупно 157 испитаници, иако најголемиот дел биле од Скопскиот регион - 53 (33.76%), сепак, според преваленцијата, овој регион се наоѓа на четвртото место (стапка 1.12/10 000 жители). Најголема преваленција од 1.40/10 000 има во Североисточниот регион, каде што живееле 17 (10.83%) од испитаниците. Следат Југоисточниот и Источниот регион со по 15 (9.55%) од пациентите, со преваленција од 1.25/10 000 и 1.21/10 000, соодветно; следува Полошкиот регион, каде што живееле 21 (13.38%) од пациентите, со преваленција од 1.07/10 000; потоа е Вардарскиот регион каде што место на живеење пријавиле 11 (7.01%) од пациентите, со преваленција од 0.98/10 000; следува Пелагонискиот регион со 16 (10.19%) од пациентите, со преваленција од 0.93/10 000. Најмал дел од испитаниците доаѓаат од Југозападниот регион со 9 (5.73%) и најниска преваленција од 0.63/10 000. Моменталната преваленција во Македонија изнесува 1.07/10 000. Застапеноста на ХМЛ е поголема во источниот дел на Македонија 1.27/10 000, во однос на Западна Македонија и Повардарие. Се наметнува потребата од проширување на истражувањето за откривање на причините за оваа појава.

Анализа на примерокот според половата структура

ХМЛ е почеста кај мажите отколку кај жените во сооднос маж/жена од 1.7-1.2. [94] Досегашните анализи сугерираат дека половите разлики во инциденцијата на ХМЛ поверојатно произлегуваат од разликите во ризикот отколку во латентноста. Наједноставното, но не и единственото толкување на ова е дека мажите имаат повеќе таргет клетки изложени на ризик да развијат ХМЛ. [95]

Sokal et al. во една студија истакна дека машкиот пол е негативен прогностички индикатор независен од големината на слезената, нивото на хемоглобинот, бројот на тромбоцитите и процентот на циркулирачки бласти кај младите (<45 години) пациенти со ХМЛ [96].

Berger et al. анализирале 856 пациенти со ХМЛ и откриле дека жените имале поголем број на тромбоцити и помали димензии на слезената. Покрај тоа, мажите со ХМЛ имале поголема инциденција на дополнителни хромозомски аберации и полошо преживување. Ова беше независно од проценката на ризикот врз основа на резултатот Sokal и разликата беше поизразена кај пациентите со низок и среден ризик [97].

Во нашата студија, од аспект на половата структура, соодносот на мажите и жените е речиси изедначен каде што 79 (50%) биле мажи и 78 (50%) биле жени. Односот помеѓу половите (мажи/жени) изнесуваше 1.01:1.

Анализа на примерокот според возраста и полот

Инциденцијата на хронична миелоидна леукемија се зголемува со возраста, но не е јасно како карактеристиките на болеста варираат со возраста. Кај децата, каде што ХМЛ е многу ретка, се манифестира со поагресивни карактеристики, вклучувајќи огромна спленомегалија, поголем број на леукоцити и поголем процент на бласти. [98]

Просечната возраст на пациентите со ХМЛ во нашата студија изнесуваше 56.35 ± 16.28 години со минимална возраст од 17 и максимална возраст од 85 години. Вкупно 50% од испитаниците во целиот примерок беа над 60 години.

Анализа на примерокот според социодемографските карактеристики

Образование - Најголемиот дел од пациентите со ХМЛ беа со основно и некомплетирано образование - 60 (38.22%) следено со средно образование - 59 (37.58%), и најмалку високо образование - 38 (24.20%).

Се наметнува потребата од планирање на проект за дооформување на образованието кај пациентите со хронична миелоидна леукемија, ако се земе предвид високиот процент на оние коишто имаат само основно или некомплетно завршено основно образование. Во тек на интервјуто со пациентите беше очигледна јазичната бариера, особено при земањето на податоци од жените со албанска етничка припадност.

Со кого живее - Дистрибуцијата според тоа дали пациентот живее сам или во заедница покажа дека најголемиот дел од пациентите со ХМЛ, и тоа 132 (84.08%) живееле во заедница, додека помал дел и тоа 25 (15.92%) живееле сами.

Со оглед на значајната улога на поддршката од пријателите и семејството, се препорачува охрабрување на пациентите да воспостават и одржуваат силни релации за социјална поддршка.

Место на живеење - Дистрибуцијата според тоа дали пациентот живее во град или на село укажа дека најголемиот дел од пациентите со ХМЛ, и тоа 122 (77.71%) живееле во град, додека помал дел и тоа 35 (22.29%) живееле на село.

Резултатите на KAP score (knowledge, attitude, and practice) беа значително повисоки кај учесниците во студијата на Lixiao S, et al. коишто живееле во урбана средина и имале повисоки образовни нивоа. [99]

Етничка припадност - Најголемиот дел од пациентите со ХМЛ во нашата студија беа Македонци - 101 (64.33%) следено со Албанци - 35 (22.29%), и други (Турци, Срби, Роми, Бошњаци, Власи, Евреи) - 21 (13.38%). Овие податоци корелираат во % и со вкупниот број на жители на територијата според Пописот од 2021 година. [100]

Хронична миелоидна леукемија е поприсутна кај одредени популации и има тенденција да се дијагностицира почесто кај поединци со европско потекло (особено од северните и западноевропските земји) во споредба со оние со африканско или азиско потекло. [76]

Пушење - Дистрибуцијата според тоа дали пациентот пушел пред добивањето на дијагноза или не, укажа дека пациентите со ХМЛ сразмерно се застапени, и тоа 77 (49.04%) биле пушачи и 80 (50.96%) биле непушачи. Според истражувањата на ИЈЗ, бројот на активни пушачи кај нас изнесува 45.4%. [107]

Досега не е докажана сигурна поврзаност меѓу пушењето и појавата на хронична миелоидна леукемија. Во достапната литература, резултатите се неконклузивни. Мета-анализа на Qin, L. et al., сугерира дека пушењето може значително да го зголеми ризикот од ХМЛ на начин зависен од дозата. Сепак, се нагласува дека потребни се дополнителни добро дизајнирани, проспективни кохортни студии за да се потврдат овие наоди и да се идентификуваат други фактори на ризик поврзани со ХМЛ. [101]

Анализа на примерокот според типот на инхибитор на тирозин киназа и времетраењето на терапијата и возраста на поставување на дијагноза

Возраст на поставување на дијагноза (години) - Просечната возраст на поставување на дијагноза на испитаниците во целиот примерок изнесуваше 50.05 ± 16.09 со min/max 11/85 години и 50% од нив биле на возраст на поставување на дијагноза над 53 години. Најголем дел од испитаниците 141 (89.81%) користеле иматиниб и истите имале просечна возраст на поставување на дијагнозата од 50.83 ± 16.01 со min/max 11/85 години. Педесет проценти од испитаниците кои користеле иматиниб беа постари од 54 години. Испитаниците кои користеле нилотиниб, односно дасатиниб имаа просечна возраст на поставување на дијагнозата за консеквентно 43.57 ± 17.40 со min/max 18/86 години vs. 44.75 ± 12.79 со min/max 30/67 години. Педесет проценти од испитаниците кои се поставени на терапија со нилотиниб, односно дасатиниб беа постари за консеквентно 50 vs. 41.5 години. Од сите испитаници, само 1 (0.64%) пациентка е на терапија со понатиниб и била на 28 годишна возраст кога ѝ била поставена дијагнозата.

Националните и регионалните регистри засновани на населението се незаменливи алатки за епидемиолошки истражувања, со обезбедена дијагностичка точност и целосна покриеност на целната популација. Извештаите од неколку европски регистри за ХМЛ постојано покажуваат годишна инциденција од 0.7-1.0/100 000, средна возраст при дијагностицирање од 57-60 години. Инциденцијата на ХМЛ е стабилна со текот на времето. Преваленцијата на ХМЛ не е добро позната, но се проценува дека е 10-

12/100 000 жители со постојан пораст поради драматичното подобрување на преживувањето на овие пациенти. Во неодамнешните популациони студии, пациентите со ХМЛ имаат вкупно преживување кое е споредливо со она на останатата популација, иако релативното преживување кај пациенти >70 години е сè уште намалено. [102]

Времетраење на примање на терапијата (години) - Просечното времетраење на примање на терапијата на испитаниците во целиот примерок изнесуваше 6.36 ± 5.49 со min/max 0.5/27.0 години и 50% од нив со времетраење на примање на терапијата над 5 години. Испитаниците кои користеле иматиниб имале просечно времетраење на примање на терапијата од 6.07 ± 5.29 со min/max 0.5/26.0 години. Педесет проценти од испитаниците кои користеле иматиниб имале времетраење на терапијата од 4 години. Испитаниците коишто користеле нилотиниб, односно дасатиниб имаа просечно времетраење на терапијата за консеквентно 10.14 ± 7.64 со min/max 5.0/27.0 години vs. 7.12 ± 4.96 со min/max 2.0/16.0 години. Педесет проценти од испитаниците кои се поставени на терапија со нилотиниб, односно дасатиниб имаа времетраење на терапијата за консеквентно 6 vs. 5.5 години. Пациентката којашто е поставена на терапија со понатиниб ја примала 15 години.

○ *Квалитет на живот поврзан со здравјето*

Анализата на квалитетот на живот, подразбира анализирање, споредување и дефинирање на мултидимензионален концепт, според нивото на физичката, социјалната, емоционалната, духовната и материјалната благосостојба.

Според СЗО, квалитетот на животот (QoL) е дефиниран како „перцепција на поединецот за неговата положба во животот во контекст на културата и системот на вредности во коишто живее и во однос на неговите цели, очекувања, стандарди и грижи“. [26]

Стандардните индикатори за квалитетот на животот ги вклучуваат: имотната состојба, вработеноста, животната средина, физичкото и менталното здравје, образованието, рекреацијата и слободното време, социјалната припадност, религиозните верувања, безбедноста, сигурноста и слободата. QoL поврзан со здравјето (HRQoL) е евалуација на QoL и неговата поврзаност со здравјето. [103]

Анализа на квалитетот на живот според личното чувство во контекст на различни категории според полот

На испитаниците во истражувањето им беше дадена можност за изјаснување во однос на личната перцепција на селектирани прашања поврзани со квалитетот на живот. Со оглед дека сите овие прашања имаат пет нивоа (воопшто не, малку, умерено, многу и екстремно многу), некои од нивоата имаа многу мала фреквенција, а некои дури и воопшто не беа застапени. За таа цел направено е групирање за секоја од варијаблите да има две главни нивоа: - „лошо“ - што ги опфаќа нивоата: воопшто не, малку и умерено и - „добро“ - што ги опфаќа нивоата многу и екстремно многу. Во целиот примерок, испитаниците доминантно одговарале: „добро“ на овие поставени прашања, а овој одговор со најголема зачестеност беше на прашањето:

- „Колку сте задоволен/на од односот на здравствените професионалци кон Вас?“, каде што вкупниот број на пациенти 157 (100%) се изјасниле позитивно, што ја рефлектира довербата на пациентите кон медицинскиот персонал на УК за хематологија - Скопје;

- Следува: „До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?“ - каде што најголем дел од испитаниците, позитивно се изјасниле и тоа - 155 (98.7%), што укажува на нивната ментална снага и покрај хроничната болест;

- На прашањето - „Колку сте задоволен/на од достапноста и редовното земање на терапијата?“ - 153 (97.5%) од испитаниците, одговориле дека се задоволни, иако беше нотирано дека оние пациенти коишто се поставени на терапија со nilotinib и dasatinib, како нивни краен коментар беше споделено непријатното искуство поради нередовната достапност на гореспоменатите лекови;

- Понатаму, следуваше прашањето - „Како би го оцениле Вашиот квалитет на живот?“, каде што како „добар“ го оцениле 94 (95.9%) од пациентите, а како „лош“ 63 (40.1%) од пациентите;

- На прашањето: - „Колку сте задоволни од себеси?“, задоволство изразиле 145 (92.4%) пациенти, наспроти 12 (7.6%) коишто не изразиле;

- „Колку сте задоволни од Вашите лични односи?“ , 134 (85.4%) од пациентите одговориле дека се задоволни, наспроти 23 (14.6%) испитаници коишто не се;

- На прашањето: - „Колку сте задоволни од поддршката што ја добивате од Вашите пријатели?“ , 117 (74.5%) од испитаниците одговориле дека се задоволни, наспроти 40 (25.5%) испитаници кои одговориле дека не се;

- Следува: - „Колку сте задоволни од условите на Вашето место на живеење?“ 115 (73.2%) од испитаниците одговориле дека се задоволни, додека 42 (26.8%) - не се;

- Понатаму, следуваше прашањето: - „Колку сте задоволни од Вашиот работен капацитет?“ - 109 (69.4%) од испитаниците одговориле дека се задоволни од нивниот работен капацитет, додека 48 (30.6%) воопшто не, малку или умерено се задоволни;

- „Колку безбедно се чувствувате во секојдневниот живот?“ од вкупниот број на испитаници, 86 (54.8%) одговориле дека безбедно се чувствуваат, додека останатите 71 (45.2%) не се чувствуваат безбедно;

- На прашањето: - „Колку уживате во животот?“ имаше најголема изедначеност во одговорите, каде што 84 (53.5%) потврдиле дека уживаат во животот, додека останатите 73 (46.5%) воопшто не, малку или умерено уживаат.

Поединечната анализа на испитаниците од двата пола укажа на:

- подеднаква застапеност на оценката за „добро“/„лошо“ и кај мажите и кај жените беше дадена за одговорот на прашањето - „Колку безбедно се чувствувате во секојдневниот живот?“ за консеквентно 43 (55.1%) за многу и екстремно многу, а 35 (44.9%) за воопшто не, малку или умерено vs. 43 (54.4%) за многу и екстремно многу, а останатите 36 (45.6%) за воопшто не, малку или умерено;

- комплетно „добар“ (многу и екстремно многу) одговор и кај мажите и кај жените беше даден на прашањето: - „Колку сте задоволен/на од односот на здравствениите професионалци кон Вас?“ за консеквентно 78 (100.0%) vs. 79 (100.0%), а веднаш по него следеше позитивниот став на прашањето - „До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?“ за даден одговор - многу и екстремно многу, за консеквентно 78 (100.0%) vs. 77 (97.5%).

Анализа на квалитетот на живот според личното чувство во контекст на различни категории според возраста

На испитаниците им беше дадена можност да се изјаснат на поставени прашања поврзани со квалитетот на нивниот живот. Резултатите покажаа дека испитаниците главно изразуваат позитивни перцепции за нивниот квалитет на живот.

Најголемиот број на позитивни одговори беа добиени на прашањата:

- „Колку сте задоволни од односот на здравствените професионалци кон Вас?“
- 157 (100%) и

- „До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?“ - 155 (98.7%).

На прашањето „Колку сте задоволни од достапноста и редовното земање на терапијата?“ - 153 (97.5%) изразиле задоволство.

Поединечната анализа на испитаниците од возрасни групи укажа на подеднаква застапеност на оценката за „добро“/„лошо“ кај возрасната група >60 годишна возраст како одговор на прашањата:

- „Како би го оцениле Вашиот квалитет на живот?“ каде позитивен одговор дале 34 (45.3%) наспроти 41 (54.7%);

- „Колку безбедно се чувствувате во секојдневниот живот?“ каде одговорот за чувството на безбедност односно чувството на небезбедност изнесуваше консеквентно 35 (46.7%) vs 40 (53.3%);

- „Колку сте задоволни од Вашиот работен капацитет?“, одговорот за задоволството, односно за незадоволството изнесуваше консеквентно 40 (53.3%) vs 35 (46.7%).

Кај возрасната група ≤60 годишна возраст, доминира изразено позитивната перцепција на сите прашања, каде што, на прашањето:

- „Колку сте задоволен/на од односот на здравствените професионалци кон Вас?“, позитивно одговориле сите испитаници од оваа група - 82 (100.0%).

Најголема зачестеност, и кај возрасната група ≤ 60 и кај онаа > 60 годишна возраст, беше забележана за прашањето - „Колку сте задоволен/на од односот на здравствените професионалци кон Вас?“, каде што позитивно одговориле за консеквентно 82 (100.0%) vs. 75 (100.0%);

На прашањето: - „До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?“ многу и екстремно многу одговориле за консеквентно 80 (97.6%) vs. 75 (100.0%);

На - „Колку сте задоволни од себеси?“, многу и екстремно многу, одговориле за консеквентно 81 (98.8%) vs 64 (85.3%);

И на прашањето - „Колку сте задоволен/на од достапноста и редовното земање на терапијата?“, многу и екстремно многу, одговориле за консеквентно 79 (96.3%) vs 74 (98.7%).

Овие резултати покажуваат дека, додека младите испитаници повеќе се фокусираат на лични аспекти како квалитетот на животот во целина и работниот капацитет, повозрасните испитаници повеќе ја вреднуваат социјалната поддршка и односите со другите.

Ова ја нагласува разликата во приоритетите и перцепцијата на квалитетот на живот меѓу помладите и повозрасните испитаници, што може да се искористи за идни интервенции или истражувања насочени кон подобрување на специфични аспекти на квалитетот на живот.

Во израелската студија изработена од Shacham Abulafia A et al, пациентите поставени на терапија со dasatinib и nilotinib, компарирани со пациентите поставени на терапија со imatinib, биле две децении постари, имале подолго времетраење на болеста и тековен третман, со помалку ограничувања во дневните активности, помалку замор, помал степен на нарушена слика на телото и помалку епизоди на болка. Слично на тоа, тие имаа подобро емоционално функционирање, беа помалку загрижени/под стрес/депресивни/нервни и беа позадоволни од нивниот третман. Не само што возраста се поврзува со тековните третмани, туку предвидува и како пациентите го перципираат QoL. Младите пациенти изразуваат поизразено намален квалитет на живот во споредба со постарите пациенти. [43]

Во студија од 2011 г. од Efficace F. et al објавена во Blood, увидено е дека пациентите со ХМЛ на возраст од 60 г. или повозрасни имале HRQoL профил многу сличен на оној што го пријавила општата популација. Жените имале полош профил од мажите кога секоја била споредувана со нивните врстници во општата популација. [42]

Од друга страна, Nguyen et al. го анализирале квалитетот на живот на пациентите со ХМЛ третирани со нилотиниб. Мажите пријавиле подобри резултати и помалку симптоми во споредба со жените. Сите аспекти на QoL биле полоши со зголемувањето на возраста. Покрај возраста и полот; нивото на образование, времетраењето на употребата на нилотиниб и коморбидитетите исто така беа значително влијателни фактори во многу домени на QoL. [103]

Анализа на примерокот според појавата на несакани ефекти од терапијата

Испитаниците имаа можност да одговорат на прашањата за различни аспекти на нивното здравје и квалитет на живот, при што одговорите беа класифицирани во четири категории: „Воопшто не“, „Малку“, „Многу“ и „Премногу“.

Секоја ќелија го претставува бројот и процентот на одговори во секоја категорија за конкретен симптом или проблем. Најмалку пријавени симптоми има во категоријата „Премногу“ што сугерира дека малкумина од испитаниците имаат преголемо негативно влијание од овие симптоми. Така, ниту еден од испитаниците не детектирал премногу стомачна болка или грчеви, само 4 (2.5%) од испитаниците се пожалиле на сува уста, 11 (7.0%) од испитаниците пријавиле пренагласено препотување. Од друга страна, во оваа група 47 (29.9%) од испитаниците пријавиле преизразена поспаност, по што следуваа 39 (24.8%) и 37 (23.6%) од испитаниците со преназначен замор во текот на вообичаените активности и емоционалните подеми и падови, соодветно.

Најмногу пријавени симптоми, од друга страна, се забележаа кај групата „Малку“, што покажува дека значителен дел од пациентите ги доживуваат симптомите во помала мера. Така, во оваа група дури 75 (47.8%) од испитаниците пријавија малку симптоми на сува уста. Ова претставува и највисоката поединечна фреквенција, следено со 60 (38.2%) од испитаниците кои кажале дека лекувањето им претставува мал товар. Малку стомачна болка или грчеви, проблеми со кожата, враќање на киселина од желудникот како и проблеми со очите беа симптоми за кои се изјаснија по 57 (36.3%) од испитаниците.

Овие резултати укажуваат на тоа дека најголем дел од пациентите доживуваат умерени до значајни влијанија од симптомите, што може да служи како насока за медицински интервенции за подобрување на квалитетот на живот.

Во студијата на Efficace F. et al., заморот беше најчесто пријавен симптом. HRQoL на пациентите со ХМЛ е споредлив со оној на популационите норми во многу области, сепак, помладите и женските пациенти се чини дека ги пријавуваат главните ограничувања. [42]

Во согласност со наодите од студијата IRIS е дека профилот на QoL на жените е полош од оној на мажите. Оваа студија за првпат покажа дека иако реагираат на терапија, помладите пациенти се најпогодени од терапијата и затоа треба да добијат посебно внимание. Проценката на симптомите пријавени од пациентите покажа дека најчест симптом е заморот на кое било ниво, при што го пријавиле 82% од пациентите. [44, 52]

Анализа на примерокот од аспект на подвижноста според полот и возраста

Подвижност - Најголемиот дел од испитаниците немале проблеми со подвижноста - 102 (58.23%), следени од оние коишто имале мали проблеми - 42 (32.91%), додека помал дел имале умерени проблеми - 10 (8.84%), сериозни проблеми пријавил 1 (0.01%) пациент и неможност за самостојно одење пријавиле 2 (0.01%) пациенти. И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент немале проблеми со подвижноста и тоа за консеквентно 56 (71.79%) и 46 (58.23%).

Просечната возраст на сите испитаници била 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имале над 60 години.

Анализа на примерокот од аспект на грижата за себе според возраста и полот

Најголемиот дел од испитаниците не пријавиле проблеми со грижата за себе (миење, облекување и сл.) - 145 (92.36%), следени од оние коишто пријавиле мали или умерени проблеми со по 5 (3.18%), додека умерени и сериозни проблеми пријавиле по 1 (0.64%) од испитаниците. И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент не пријавиле проблеми и тоа за консеквентно 72 (92.31%) и 73 (92.41%). Просечната возраст на сите испитаници била 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имале над 60 години.

Анализа на примерокот од аспект на секојдневните активности според возраста и полот

Најголемиот дел од испитаниците немале проблеми во извршување на секојдневните активности (работа, учење, домашна работа, семејни или слободни активности) - 98 (62.42%), следени од оние коишто имале мали проблеми 39 (24.84%), додека умерени проблеми имале 17 (10.83%) од испитаниците. Сериозни проблеми пријавиле 3 (1.91%) испитаници, додека ниеден испитаник не пријавил дека не може сам да ги извршува секојдневните активности. И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент немале проблеми и тоа за консеквентно 54 (69.23%) и 44 (55.7%). Просечната возраст на сите испитаници е 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имале над 60 години.

Анализа на примерокот од аспект на болка/непријатност според возраста и полот

Најголемиот дел од испитаниците не пријавиле болка или непријатност - 114 (72.61%), следени од оние коишто пријавиле мала болка или непријатност 37 (23.57%), додека умерена болка/непријатност пријавиле 6 (3.82%) од испитаниците. Силна и екстремна болка/непријатност меѓу испитаниците не беа детектирани. И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент не пријавиле болка и тоа за консеквентно 63 (80.77%) и 51 (64.56%). Просечната возраст на сите испитаници била 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имале над 60 години.

Анализа на примерокот од аспект на анксиозност/депресија според возраста и полот

Анализата на анксиозноста/депресијата според полот покажа дека најголем дел од испитаниците не пријавиле анксиозност/депресија - 101 (64.33%), од коишто 59 (75.64%) се мажи, а 42 (53.16%) се жени. Забележителен дел од испитаниците пријавиле дека имале ниско ниво на анксиозност/депресија - 48 (30.57%), од кои 17 (21.79%) се мажи и 31 (39.24%) се жени. Испитаниците со умерена вознемиреност/депресија се 7 (4.46%), каде 1 (1.28%) е маж, а 6 (7.59%) се жени. Само 1 (0.64%) испитаник од машки пол пријавил високо ниво на анксиозност/депресија, а ниту еден не пријавил екстремна анксиозност/депресија. Просечната возраст на сите испитаници била 56.35 ± 16.23 години, со min/max возраст од 17/85 години, додека 50% од испитаниците имале над 60 години.

Анализа на примерокот од аспект на оценката за сопственото здравје според возраста и полот

Просечната оценка за сопственото здравје на пациентите со ХМЛ изнесуваше 79.9 ± 15.6 години со минимална, односно максимална оценка 40/100. Анализата укажа дека 50% од испитаниците во истражувањето имаат висока оценка - 80. Кај испитаниците од машки пол, просечната оценка за сопственото здравје изнесуваше 83.83 ± 14.49 , а кај оние од женски пол, таа изнесуваше 76.14 ± 15.81 . Минималната, односно максималната оценка за сопственото здравје и кај мажите и кај жените изнесуваше 40/100.

Оценката за сопственото здравје (VAS) според возраста беше разгледана во седум различни возрасни групи, почнувајќи од најмладите (16-25 години) до најстарите (над 76 години). Возрасните групи беа поделени според 10-годишен интервал со цел да се добие појасна слика за варијациите во оценката за сопственото здравје низ различни возрасни категории.

Најголемиот дел од испитаниците биле на возраст од 66-75 години и тоа 43 (27.39%), додека најмалиот дел од нив се на возраст од 16-25 години каде што припаѓале 8 (5.1%) испитаници.

Просечната VAS оценка е највисока кај најмладата група од 16-25 години (96.88 ± 5.56), а најниска кај групата од 66-75 години (73.12 ± 13.77). Ова укажува на тенденција за намалување на оценката за сопственото здравје со зголемување на возраста. Најмладата група (16-25 години) има релативно висок минимум од 85 и максимум од 100, што укажува на мал опсег на разлики и висока доследност во позитивните оценки за сопственото здравје. Спротивно на тоа, групата од 56-65 години покажува значително поголем опсег, со минимална вредност од 40 и максимална од 100, што укажува на поголема варијација во начинот на кој испитаниците ја перципираат својата здравствена состојба. Максималните вредности во групите над 46 години често достигнуваат до 100, што покажува дека и покрај општата тенденција на намалување на VAS оценката со возраста, постојат испитаници во секоја група кои ја перципираат својата здравствена состојба многу позитивно. Ова укажува дека перцепцијата за здравјето во постара возраст е разновидна и може да зависи од други фактори, покрај самата возраст.

За значајните разлики може да се заклучи дека постои асоцијација помеѓу возраста и начинот на кој испитаниците ја оценуваат сопствената здравствена состојба. Постарите групи имаат пониски VAS оценки во споредба со помладите групи, што може да укаже на намалено задоволство или перцепција за здравјето со зголемување на возраста.

Студија од 2021 г. на Wan Puteh et al. прикажа проценка на HRQoL со EQ-5D и VAS кај пациенти со ХМЛ во долината Кланг, Малезија. Вкупниот HRQoL на пациентите со ХМЛ беше повисок од општата популација. Значајните фактори на ризик како што се полот и возраста на дијагнозата беа поврзани со подобар HRQoL на испитаниците. Од оваа студија, се нотира дека без оглед на типот на TKI што се користи, ниту која фаза на ХМЛ првично била дијагностицирана кај пациентите, овие фактори немале никакво влијание врз HRQoL на овие пациенти. Според тоа, секој TKI е доволно добар за да ги елиминира симптомите на болеста и да ги избрише грижите на пациентот, со што пациентите со ХМЛ имаат подобар квалитет на живот од типичните пациенти со рак, па дури и од општата популација. Се покажало дека единствената значајна детерминанта којашто влијае на HRQoL кај пациентите со ХМЛ е возраста на пациентите за време на дијагнозата. Помладите пациенти се поприлагодливи на промените, резилентни на предизвиците и генерално подобро се справуваат со проблемите. Помладите пациенти со ХМЛ покажаа подобар одговор на третманот со TKI од постарите пациенти. Постарите пациенти се со коморбидитети и повеќе лекови, па оттука беа изложени на поголем ризик да имаат проблеми со придржувањето кон третманот отколку помладите пациенти. Згора на тоа, кај постарите пациенти со ХМЛ беа нотирани повеќе симптоми и знаци, како и повисок Social score при дијагноза, во однос на помладите пациенти. [16]

9. ЗАКЛУЧОЦИ

Според досегашните сознанија и деталниот преглед на достапната академска литература, ова е првата магистерска теза и истражување - воопшто, што ги испитува различните јавноздравствени аспекти, со осврт на квалитетот на живот на пациентите со хронична миелоидна леукемија поставени на терапија со инхибитор на тирозин киназа во Македонија.

Реализацијата на ваков вид на истражување, ја наметна потребата да дадеме сеопфатен преглед на детерминантите на квалитетот на живот поврзан со здравјето на пациентите со ХМЛ во Македонија, со цел - подобрување на холистичкиот пристап во менаџментот на заболувањето.

Истажувањето во оваа магистерска теза беше фокусирано на анализа на однапред утврдени демографски, социоекономски и здравствени индикатори коишто влијаат на промената на квалитетот на живот асоциран со здравјето кај пациентите со хронична миелоидна леукемија.

Од досегашната анализа, произлегуаат следниве заклучоци:

- ◆ Најголема преваленција на хронична миелоидна леукемија од 1.40/10 000 има во Североисточниот регион, каде што живееле 17 (10.83%) од испитаниците, а најмал дел од испитаниците доаѓаат од Југозападниот регион со 9 (5.73%) и најниска преваленција од 0.63/10 000. Моменталната преваленција во Македонија изнесува 1.07/10 000. Застапеноста на ХМЛ е поголема во источниот дел на Македонија со 1.27/10 000, на сметка на Западна Македонија и Повардарие.
- ◆ Според половата структура, соодносот на мажите и жените е речиси изедначен - 1.0:1, Од вкупниот примерок, 79 (50%) биле мажи и 78 (50%) биле жени.
- ◆ Просечната возраст на пациентите со ХМЛ во нашата студија изнесуваше 56.35 ± 16.28 години со минимална возраст од 17 и максимална возраст од 85 години. Вкупно 50% од испитаниците во целиот примерок беа над 60 години. За $p > 0.05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу двата пола во однос на возраста.

- ◆ Најголемиот дел од пациентите со ХМЛ биле со основно и некомплетирано образование - 60 (38.22%), особено меѓу жените. За $p < 0.05$, утврдена беше сигнификантна асоцијација помеѓу полот и образованието на испитаниците.
- ◆ Дистрибуцијата според тоа дали пациентот живее сам или во заедница укажа дека најголемиот дел од пациентите со ХМЛ, и тоа 132 (84.08%) живееле во заедница. За $p > 0.05$, истражувањето не укажа на сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со ХМЛ и со кого тие живеат.
- ◆ Според поделбата на живеењето во град или на село, поголемиот дел од пациентите со ХМЛ, и тоа 122 (77.71%) живееле во град. Анализата, за $p > 0.05$, не укажа на сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со ХМЛ и со тоа дали живееле во град или на село.
- ◆ Најголемиот дел од пациентите со ХМЛ беа Македонци - 101 (64.33%) следено со Албанци - 35 (22.29%) и други (коишто се изјасниле како Турци, Срби, Роми, Власи, Бошњаци, Евреи) - 21 (13.38%). За $p < 0.05$, утврдена беше сигнификантна асоцијација помеѓу полот и етничката припадност.
- ◆ Дали пациентот пушел или не, пред дијагнозата со ХМЛ, укажа дека 77 (49.04%) пушеле и 80 (50.96%) не пушеле. Анализата, за $p > 0.05$, не укажа на сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со ХМЛ и со тоа дали пушат или не.
- ◆ Просечната возраст на поставување на дијагноза на испитаниците во целиот примерок изнесуваше 50.05 ± 16.09 со min/max 11/85 години и 50% од нив со возраст на поставување на дијагноза над 53 години.
- ◆ Најголем дел од испитаниците 141 (89.81%) користеле иматиниб и истите имале просечна возраст на поставување на дијагнозата од 50.83 ± 16.01 со min/max 11/85 години. Педесет проценти од испитаниците кои користеле иматиниб беа постари од 54 години. За $p > 0.05$, евалуацијата на возраста на поставување на дијагноза согласно примената на некој од четирите достапни TKI, нема сигнификантна разлика помеѓу возраста на поставување на дијагноза и различните типови на терапија.

- ◆ Просечното времетраење на примање на терапијата на испитаниците во целиот примерок изнесуваше 6.36 ± 5.49 со min/max 0.5/27.0 години и 50% од нив со времетраење на примање на терапијата над 5 години. Испитаниците кои користеле иматиниб имале просечно времетраење на примање на терапијата од 6.07 ± 5.29 со min/max 0.5/26.0 години. Педесет проценти од испитаниците кои користеле иматиниб имале времетраење на терапијата од 4 години. За $p > 0.05$, евалуацијата на времетраењето на примање на терапијата согласно примената на некој од четирите видови на тераписки модалитети, покажа дека нема сигнификантна разлика.
- ◆ Во однос на задоволството на испитаниците по однос на различните аспекти преку кои би можел да се оцени квалитетот на живот, задоволство од односот на здравствените професионалци изразиле сите 157 (100%) испитаници. За значаен, својот живот го сметале 155 (98.7%) пациенти. Задоволство од достапноста и редовното земање на терапијата изразиле 153 (97.5%) од испитаниците. Добар квалитет на живот пријавиле дека имаат 94 (95.9%). Задоволни биле од себе - 145 (92.4%) од испитаниците. Од личните односи задоволни биле 134 (85.4%) од пациентите. За $p < 0.05$, анализата укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу полот на испитаниците и задоволството од личните односи. Задоволни од поддршката што ја добиваат од пријателите биле 117 (74.5%) испитаници. Задоволство од условите на местото на живеење изразиле 115 (73.2%) од испитаниците. Задоволни од својот работен капацитет биле 109 (69.4%) од испитаниците. Безбедно се чувствувале во секојдневниот живот 86 (54.8%) испитаници (со подеднаква застапеност кај оценката за добро/лошо и кај мажите и кај жените). Многу и екстремно многу уживале во животот 84 (53.5%) испитаници.
- ◆ Во однос на појавата на несакани ефекти од терапијата, само кај симптомот - поспаност беше детектирано процентуално зголемување, додека пак процентуално намалување од друга страна, се однесуваше на: косопад, препотување, често мочање и мускулни грчеви.

- ◆ И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент немаат проблеми со подвижноста и тоа за консеквентно 56 (71.79%) и 46 (58.23%). За $p>0.05$, не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и подвижноста.
- ◆ За $p<0.05$, разликата беше сигнификантно значајна кај испитаниците од: а) ниво1/ниво2 и б) ниво1/ниво3 при што нивото на подвижност се зголемува со возраста на испитаниците.
- ◆ Најголемиот дел од испитаниците немаат проблеми со грижата за себе (миење, облекување и сл.) - 145 (92.36%). И кај испитаниците од машки пол и од женски пол, најголем процент немаат проблеми и тоа за консеквентно 72 (92.31%) и 73 (92.41%). За $p>0.05$, не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и грижата за себе.
- ◆ Според возраста, грижата за себе покажа дека најголем дел од испитаниците немаат проблеми со грижата за себе - 145 (92.36%). За $p<0.01$, разликата беше сигнификантно значајна кај испитаниците од: а) ниво1/ниво3 и б) ниво1/ниво2, при што нивото на грижата за себе се зголемува со возраста на испитаниците.
- ◆ Најголемиот дел од испитаниците немаат проблеми во извршување на секојдневните активности (работа, учење, домашна работа, семејни или слободни активности) - 98 (62.42%). За $p>0.05$, не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и извршувањето на секојдневните активности.
- ◆ Анализата на секојдневните активности според возраста покажа дека најголем дел од испитаниците немаат проблеми со секојдневните активности - 98 (62.42%). За $p<0.05$, разликата беше сигнификантно значајна кај испитаниците од: а) ниво1/ниво2; б) ниво1/ниво3 и в) ниво2/ниво3, при што нивото на секојдневните активности се зголемува со возраста на испитаниците.
- ◆ Најголемиот дел од испитаниците не пријавиле болка или непријатност - 114 (72.61%). За $p>0.05$, не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и болката/непријатноста.

- ◆ Анализата на болката/непријатноста според возраста покажа дека најголем дел од испитаниците немаат проблеми со болка/непријатност - 114 (72.61%). За $p < 0.05$, разликата беше сигнификантно значајна кај испитаниците од ниво1/ниво2 при што нивото на болката/непријатноста се зголемува со возраста на испитаниците.
- ◆ Анализата на анксиозноста/депресијата според полот покажа дека најголем дел од испитаниците не пријавиле анксиозност/депресија - 101 (64.33%). За $p > 0.05$, не е утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу полот и различните нивоа на анксиозност/депресија.
- ◆ Анализата на анксиозноста/депресијата според возраста покажа дека најголем дел од испитаниците не пријавиле анксиозност/депресија - 101 (64.33%), додека значителен дел од нив пријавиле дека имаат мала анксиозност/депресија - 48 (30.57%). За $p > 0.05$, анализата не утврди статистички значајна разлика помеѓу возраста на испитаниците и различните нивоа на анксиозност/депресија.
- ◆ Просечната оценка за сопственото здравје на пациентите со ХМЛ изнесуваше 79.9 ± 15.6 години со минимална, односно максимална оценка 40/100. Анализата укажа дека 50% од испитаниците во истражувањето имаат висока оценка од 80. Кај испитаниците од машки пол, просечната оценка за сопственото здравје изнесуваше 83.83 ± 14.49 , а кај оние од женски пол таа изнесуваше 76.14 ± 15.8 . Минималната, односно максималната оценка за сопственото здравје и кај мажите и кај жените изнесуваше 40/100. За $p > 0.05$, беше утврдена статистички значајна разлика помеѓу вредностите на VAS кај мажите и жените, што укажува дека мажите имаат повисоки просечни вредности на VAS во споредба со жените.
- ◆ Од аспект на различните возрасни групи, најголем дел од испитаниците се на возраст од 66-75 години и тоа 43 (27.39%). Просечната VAS оценка е највисока кај најмладата група од 16-25 години (96.88 ± 5.56), а најниска кај групата од 66-75 години (73.12 ± 13.77). За $p < 0.05$, постоеше сигнификантна разлика во VAS оценките меѓу возрасните, што укажува дека оценката за сопственото здравје се менува со возраста.

10. ПРЕПОРАКИ

Студијата ги идентификува потребите на возрасните пациенти со хронична миелоидна леукемија. Од досега изнесеното, се донесуваат следниве препораки:

- ◆ Потребно е креирање на современа брошура за пациентите за хронична миелоидна леукемија, преку којашто пациентите подробно би се запознале со својата болест, несаканите настани од терапијата и нивниот менаџмент;
- ◆ Со заеднички ангажман на УК за хематологија, на граѓанските здруженија на пациентите со хронична миелоидна леукемија, на фармацевтските компании и на ресорните министерства, да се создадат услови за зголемување на палетата на третогенерациски TKI и за поголем број на пациенти да се достапни второгенерациските TKI, по индикација;
- ◆ Иако пациентите со ХМЛ, финансиски не партиципираат во трошоците за дијагностиката, следењето и третманот на болеста, сепак тие се изложени на низа трошоци поврзани со болеста. Патувањата до соодветната здравствена установа заради месечното следење на болеста и добивањето на таблетарна терапија има значителен импакт врз задоволството и квалитетот на живот на пациентите коишто живеат надвор од Скопје. Затоа, за следење на овие пациенти на месечно ниво, препорачливо е да се спроведе соодветна едукација на специјалистите - интернисти во КБ Битола, КБ Штип и КБ Тетово, од страна на специјалистите и на супспецијалистите - хематолози од УК за хематологија - Скопје, при што пациентите коишто доаѓаат од провинција, би биле упатувани во најблиската клиничка болница до своето место на живеење. Барем двапати годишно, а по индикација и почесто, би доаѓале на контрола во Скопје, на сметка на досегашното доаѓање од најмалку 12 пати во годината;
- ◆ Старењето на пациентите со хронична миелоидна леукемија и достигнувањето на животен век скоро како и општата популација, побарува воспоставување на Национални препораки како за сите хронични болести карактеристични за третото доба;
- ◆ Организирање на трибини и едукативни средби, како и поддршка на настаните организирани од пациентските организации, со цел да се подигне свесноста на населението околу хроничната миелоидна леукемија;

- ◆ Да се креира Национален регистар на пациентите со хронична миелоидна леукемија за подобрена евиденција, следење и евалуација, а со тоа и планирање на потребни количини за подготовка на тендерската постапка. Потребно е да ги содржи следниве рубрики: демографски карактеристики, ординирана терапија, реализирани контролни прегледи, квалитет на живот;
- ◆ Комисијата за малигни болести, предводена од стручниот колегиум на УК за хематологија да изработи протокол за динамика на реализирање на прегледи и третман за хронична миелоидна леукемија, ревидирани според најновите официјални препораки;
- ◆ Во тек на интервјуто со пациентите беше очигледна јазичната бариера, особено при земањето на податоци од жените со албанска етничка припадност. Се наметнува потребата од планирање на проект за дооформување на образованието кај пациентите со хронична миелоидна леукемија, ако се земе предвид високиот процент на оние коишто имаат само основно или некомплетно завршено основно образование, особено меѓу заболените Албанки;
- ◆ Едукација на матичните лекари во примарното здравство во однос на новините во контекст на хроничната миелоидна леукемија, за новите терапевски опции коишто овозможуваат пациентите да имаат животен век скоро еднаков како и општата популација;
- ◆ Пациентите коишто се поставени на терапија со второгенерациски TKI, често одложено ја добиваат терапијата поради техничко-административни пречки. Потребно е да се работи на надминување на оваа состојба, преку анализа на детекција на проблемот, со што пациентите ќе можат редовно да ја добиваат пропишаната терапија;
- ◆ Резултатите покажаа дека значителен дел од пациентите имаат умерени до високи нивоа на анксиозност и депресија. Се препорачува редовно обезбедување на психосоцијална поддршка за пациентите со ХМЛ. Ова може да се постигне преку воведување на континуирана соработка со психолози и психијатри;
- ◆ Користење на телемедицина, во одредени случаи, за следење на пациентите за нивната состојба и давање на натамошни насоки, а сето тоа да е евидентирано соодветно - електронски во Националниот регистар;

- ◆ Со оглед на тоа што квалитетот на животот е значајно намален кај постарите пациенти, здравствените установи треба да спроведуваат редовни проценки на квалитетот на живот за да го следат нивото на функционалност и добросостојба на пациентите. Овие проценки може да помогнат во насочување на здравствената нега според потребите на пациентите;
- ◆ Анализите покажаа дека пациентите со поголеми проблеми со подвижноста имаат значајно понизок VAS индекс и понизок квалитет на живот. Затоа, се препорачува вклучување на физикална терапија и програми за рехабилитација за подобрување на мобилноста и општата физичка состојба на пациентите, што може позитивно да влијае на нивната перцепција за своето здравје;
- ◆ Се покажа дека пациентите со умерена болка имаат помал квалитет на живот, што сугерира дека менаџментот на болката е важен дел од третманот. Препорачливо е воведување на програми за третман на болка кои можат да го подобрат квалитетот на живот на пациентите со ХМЛ;
- ◆ Со оглед на значајната улога на поддршката од пријателите и семејството, се препорачува охрабрување на пациентите да воспостават и одржуваат силни релации за социјална поддршка. Здравствените установи можат да организираат групи за поддршка и програми за едукација на семејствата за подобро да ги разберат потребите на пациентите;
- ◆ Според резултатите добиени од истражувањето, повозрасните пациенти имаат понизок VAS индекс. Се препорачува, здравствените професионалци да ги едуцираат пациентите за важноста на здравиот начин на живот, редовната физичка активност и здравата исхрана, како дел од целокупната стратегија за подобрување на нивниот квалитет на живот;
- ◆ Заради спречување на прогресија на состојбата, се препорачува редовно следење на пациентите преку клинички и лабораториски тестови. Раната интервенција и редовниот мониторинг на здравјето можат значително да придонесат за подобрување на квалитетот на живот и долгорочниот исход на пациентите со ХМЛ.

Ако овие препораки се имплементираат, можат значително да го подобрат квалитетот на животот и целокупната добросостојба на пациентите со хронична миелоидна леукемија.

11. АНЕКС

11.1 EQ-5D-5L

Под секој наслов, штиклирајте ЕДНО поле коешто најдобро го опишува Вашето **здравје - ДЕНЕС**:

ПОДВИЖНОСТ

Немам проблеми при одење ☐

Имам мали проблеми при одење ☐

Имам умерени проблеми при одење ☐

Имам сериозни проблеми при одење ☐

Не можам да одам самостојно ☐

ГРИЖА ЗА СЕБЕ

Немам потешкотии при миењето или облекувањето ☐

Имам мали проблеми при миењето или облекувањето ☐

Имам умерени проблеми при миењето или облекувањето ☐

Имам сериозни проблеми при миењето или облекувањето ☐

Не можам сам/а да се мијам или облечам ☐

СЕКОЈДНЕВНИ АКТИВНОСТИ (работа/учење/домашна работа/семејни или слободни активности)

Немам проблем да ги извршувам моите секојдневни активности ☐

Имам мали проблеми при вршењето на моите секојдневни активности ☐

Имам умерени проблеми при вршењето на моите секојдневни активности ☐

Имам сериозни проблеми при вршењето на моите секојдневни активности ☐

Не можам да ги извршувам моите секојдневни активности ☐

БОЛКА/НЕПРИЈАТНОСТ

Немам болка или непријатност ☐

Имам мала болка или непријатност ☐

Имам умерена болка или непријатност ☐

Имам силна болка или непријатност ☐

Имам екстремна болка или непријатност ☐

АНКСИОЗНОСТ/ДЕПРЕСИЈА

Не сум вознемирен/а или депресивен/на ☐

Малку сум вознемирен/а или депресивен/на ☐

Умерено сум вознемирен/а или депресивен/на ☐

Многу сум вознемирен/а или депресивен/на ☐

Премногу сум вознемирен/а или депресивен/на ☐

Би сакале да знаеме колку е добро или лошо, Вашето здравје - ДЕНЕС?

- 100 значи најдоброто здравје што можете да го замислите
- 0 значи најлошото здравје што можете да го замислите
- Сега, напишете го бројот во полето подолу

Вашето здравје - ДЕНЕС:

11.2 WHOQOL

Пред да започнеме, би Ве замолиле да одговорите на неколку општи прашања за себе.

1. Кој е Вашиот пол? машко женско
2. Кој е Вашиот датум на раѓање? _____ / _____ / _____ ден месец година
3. Кое е Вашето образование? основно/средно/високо/магистратура-докторат
4. Каков е Вашиот брачен статус? слободен/оженет/во брачна заедница/разведен/вдовец
5. Дали сте моментално болен? Да Не

Ве молиме заокружете го бројот што го дава најдобриот одговор за Вас за секое прашање

1. Како би го оцениле Вашиот квалитет на живот?

- 1) многу лош
- 2) лош
- 3) ни лош, ни добар
- 4) добар
- 5) многу добар

2. Како сте задоволни со Вашето здравје?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ни задоволен, ни незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

Следниве прашања се однесуваат на тоа како сте ги доживеале одредени ситуации во последните 2 недели.

3. До кој степен чувствувате дека физичката болка Ве спречува да го правите она што треба да го направите?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) премногу

4. Колку често Ви е потребен медицински третман за да функционирате во Вашиот живот?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) премногу

5. Колку уживате во животот?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) премногу

6. До кој степен сметате дека Вашиот живот е значаен?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) премногу

7. Колку добро можете да се концентрирате?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) премногу

8. Колку безбедно се чувствувате во секојдневниот живот?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) премногу

9. Колку е здрава Вашата физичка средина?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) премногу

Следниве прашања се за тоа колку сте биле способни да правите одредени работи во последните две недели.

10. Дали имате доволно енергија за функционирање во секојдневниот живот?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) целосно

11. Дали го прифаќате Вашиот телесен изглед?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) целосно

12. Дали имате доволно пари за да ги задоволите Вашите потреби?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) целосно

13. Колку Ви се достапни информациите што Ви се потребни во секојдневниот живот?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) целосно

14. Колку сте во можност за реализирање на слободни активности?

- 1) воопшто не
- 2) малку
- 3) умерено
- 4) многу
- 5) целосно

15. Колку добро се справувате со новонастаната ситуација?

- 1) многу лошо
- 2) лошо
- 3) ни лошо, ни добро
- 4) добро
- 5) многу добро

Следниве прашања се за тоа колку задоволно сте се чувствувале за различни аспекти од Вашиот живот во последните две недели.

16. Колку сте задоволни од Вашиот сон?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен, ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

17. Колку сте задоволни од Вашата способност да ги извршувате секојдневните животни активности?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен, ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

18. Колку сте задоволни од Вашиот работен капацитет?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен, ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

4. Колку сте задоволни со себе?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен, ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

5. Колку сте задоволни од Вашите лични односи?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен, ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

21. Колку сте задоволни од Вашиот сексуален живот?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен, ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

22. Колку сте задоволни од поддршката што ја добивате од Вашите пријатели?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

23. Колку сте задоволни од условите на Вашето место на живеење?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

24. Колку сте задоволни од Вашиот пристап до здравствените услуги?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен, ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

25. Колку сте задоволни од Вашиот начин на превоз?

- 1) многу незадоволен
- 2) незадоволен
- 3) ниту задоволен, ниту незадоволен
- 4) задоволен
- 5) многу задоволен

Следното прашање се однесува на тоа колку често сте почувствувале или доживеале одредени чувства или ситуации во последните две недели.

26. Колку често имате негативни чувства, како тажно расположение, чувство на очај, анксиозност, депресија?

- 1) никогаш
- 2) ретко
- 3) често
- 4) многу често
- 5) секогаш

11.3 EORTC QLQ-CML24

Ве молиме наведете до кој степен сте ги доживеале овие состојби во текот на изминатата недела: 1 - воопшто не, 2- ретко, 3- често, 4- многу често

31. Дали сте имале стомачни болки или грчеви? 1 2 3 4

32. Дали сте имале сува уста? 1 2 3 4

33. Дали сте биле загрижени за промените во Вашата тежина? 1 2 3 4

34. Дали сте имале проблеми со кожата (промени во бојата, чешање, сувост)? 1 2 3 4

35. Дали сте имале главоболки? 1 2 3 4

36. Дали сте имале болки во мускулите или во зглобовите? 1 2 3 4

37. Дали сте имале косопад? 1 2 3 4

38. Дали се препотувате? 1 2 3 4
39. Дали сте имале враќање на киселина од желудникот? 1 2 3 4
40. Дали сте почувствувале поспаност? 1 2 3 4
41. Дали сте имале оток на делови од Вашето тело (глуждови, околу очите)? 1 2 3 4
42. Дали сте морале често да мочате? 1 2 3 4
43. Дали сте имале проблеми со очите (згол. влажност, сувост, иритабилност)? 1 2 3 4
44. Дали сте имале мускулни грчеви? 1 2 3 4
45. Дали сте имале емоционални подеми и падови? 1 2 3 4
46. Дали сте загрижени за Вашето идно здравје? 1 2 3 4
47. Дали сте имале некакви потешкотии да продолжите со Вашите вообичаени активности поради тоа што лесно се заморувате? 1 2 3 4
48. Дали сте загрижени дека ќе добиете инфекција? 1 2 3 4
49. Дали како резултат на болеста или на третманот сте се чувствувале незадоволни од Вашето тело? 1 2 3 4
50. Колку лекувањето ви е товар? 1 2 3 4
51. Дали Ви требаше социјална поддршка (семејството, пријателите) за справување со болеста/третманот? 1 2 3 4
52. Дали сте се чувствувале задоволни од грижата што сте ја добиле? 1 2 3 4
53. Дали сте се чувствувале задоволни со информациите што сте ги добиле за болеста и нејзиниот третман? 1 2 3 4
54. Дали сте се чувствувале задоволни од квалитетот на Вашиот социјален живот, вклучувајќи го семејството и/или пријателите? 1 2 3 4

11.4 Дополнителни прашања од интерес

- 1) етничка припадност: Македонец, Албанец, друго;
- 2) со кого живее: сам/а, во заедница;
- 3) возраст (години);
- 4) возраст на поставување на дијагнозата (години);
- 5) времетраење на примање на терапија (години);
- 6) тип на инхибитор на тирозин киназа: иматиниб, нилотиниб, дасатиниб, понатиниб
- 7) пушач пред дијагностицирање на ХМЛ: да, не
- 8) дополнителен коментар/сугестија

12. РЕФЕРЕНЦИ

1. Smith, J. (2022). Understanding Chronic Myeloid Leukemia: Current Insights and Future Projections. *Journal of Hematology*, 45(3), 120-135.
2. Society AC. Cancer Facts and Figures. American Cancer Society; 2021 <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html>
3. Mandanas RA, Leibowitz DS, Gharehbaghi K, et al. Role of p21 RAS in p210 bcr-abl transformation of murine myeloid cells. *Blood*. 1993; 82(6): 1838-1847.
4. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999; 94(5): 1517-1536.
5. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(10): 917-927.
6. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Sudden blastic transformation in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Blood*. 2006; 107(2): 480-482.
7. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2008; 112(10): 2112-2118.
8. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood*. 2008; 111(4): 1774-1780.
9. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am. J Hematol*. 2020; 95: 691–709. <https://doi.org/10.1002/ajh.25792>
10. Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
11. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Specchia G, Levato L, et al. The use of EUTOS long-term survival score instead of Sokal score is strongly advised in elderly chronic myeloid leukemia patients. *Blood*. 2018; 132:44.
12. Flynn KE, Atallah E. Quality of Life and Long-Term Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Apr;11(2):80-5. doi: 10.1007/s11899-016-0306-5. PMID: 26879546; PMCID: PMC4860261.

13. Guerin A, Chen L, Ionescu-Iltu R, Marynchenko M, Nitulescu R, Hiscock R, Keir C, Wu EQ. Impact of low-grade adverse events on health-related quality of life in adult patients receiving imatinib or nilotinib for newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30:2317–28.
14. Kalmanti L. et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia.* 2015; 29:1123–1132. 10 year follow up of imatinib therapy. A comprehensive analysis of imatinib therapy in CML.
15. Saglio G, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Nakamae H, Kim D-W, Jootar S, Etienne G, Flinn I, Lipton JH, Pasquini R, Moiraghi B, Kemp C, Fan X, Menssen HD, Kantarjian HM, Larson RA. ENESTnd Update: Nilotinib (NIL) Vs Imatinib (IM) In Patients (pts) With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP) and The Impact Of Early Molecular Response (EMR) and Sokal Risk At Diagnosis On Long-Term Outcomes. *Blood.* 2013; 122:92.
16. Wan Puteh SE, Aizuddin AN, Tumian NR, Sathar J, Mohamad Selamat E (2021) Health-related quality of life using EQ-5D among chronic myeloid leukaemia patients in health centres in Klang Valley, Malaysia. *PLoS ONE* 16(8): e0256804. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256804>
17. Cella D, Tulsky D. Measuring quality of life today: methodological aspects. *Oncology* 1990; May: 29-38.
18. Cox K. Assessing the quality of life of patients in phase I and II anti-cancer drug trials: interviews versus questionnaires. *Social Science and Medicine* 2003; 56:921-34.
19. Efficace, F., Baccarani, M., Breccia, M. et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia* 27, 1511–1519 (2013). <https://doi.org/10.1038/leu.2013.51>
20. Frazer R., Irvine A.E., McMullin M.F. Chronic myeloid leukaemia in the 21st century. *Ulster Med. J.* 2007;76:8–17.
21. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia V.1.2019. 2018 www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
22. Office of Disease Prevention and Health Promotion. Health-Related Quality of Life & Well-Being 2014 <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/health-related-quality-of-life-well-being>.
23. EuroQol Group. EQ-5D-5L user guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2013 <https://www.unmc.edu/centric/documents/EQ-5D-5L.pdf>.
24. The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy.* 1990;16(3):199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9
25. Gudex C. *The descriptive system of the EuroQOL instrument. EQ-5D concepts and methods: a developmental history*; Springer; 2005. p. 19–27.
26. World Health Organisation. WHOQOL: Measuring Quality of Life 2020 [Available from: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>.

27. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta; (2020).
28. Извештај за пак 2008-2018 <http://iph.mk/wp-content/uploads/2014/09/IZVESTAJ-ZA-RAK-2008-2018-VER-4.pdf>.
29. Hughes TP, et al. IRIS investigators. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3758-65. doi: 10.1182/blood-2010-03-273979. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20679528; PMCID: PMC3266053.
30. Flynn KE, Atallah E. Quality of life and long-term therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Current hematologic malignancy reports*. 2016;11(2):80–5. doi: 10.1007/s11899-016-0306-5
31. Guérin A et al. Impact of low-grade adverse events on health-related quality of life in adult patients receiving imatinib or nilotinib for newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Current medical research and opinion*. 2014;30(11):2317–28. doi: 10.1185/03007995.2014.944973
32. Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. *Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis*. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries: NIHR Journals Library; 2004.
33. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(23):2408–17. doi: 10.1056/NEJMoa062867
34. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, Glendenning GA, Schulman KA. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon- α plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(11):2574–83.
35. Rochau U, Kluibenschaedl M, Stenehjem D, Kuan-Ling K, Radich J, Oderda G, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of sequential treatment of patients with chronic myeloid leukemia in the United States: a decision analysis. *Leukemia research and treatment*. 2015;2015. doi: 10.1155/2015/982395
36. Chhatwal J, Mathisen M, Kantarjian H. Are high drug prices for hematologic malignancies justified? A critical analysis. *Cancer*. 2015;121(19):3372–9. doi: 10.1002/cncr.29512
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. [Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>. Guide to the Methods of Technology Appraisal 2013: NICE London; 2013
38. Leukemia EICM. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood, The Journal of the ASH*. 2013;121(22):4439-42.
39. Healthy People. Health-Related Quality of Life and Well-Being 2020 [Available from: <https://www.healthypeople.gov/2020/about/foundation-health-measures/Health-Related-Quality-of-Life-and-Well-Being>
40. Hewison A, Atkin K, McCaughan D, Roman E, Smith A, Smith G, Howell D. Experiences of living with

- chronic myeloid leukaemia and adhering to tyrosine kinase inhibitors: A thematic synthesis of qualitative studies. *Eur J Oncol Nurs.* 2020 Apr;45:101730. doi: 10.1016/j.ejon.2020.101730. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32169687; PMCID: PMC7167512.
41. Efficace, F., Breccia, M., Saussele, S. et al. Which health-related quality of life aspects are important to patients with chronic myeloid leukemia receiving targeted therapies and to health care professionals?. *Ann Hematol* 91, 1371–1381 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1458-6>
 42. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Alimena G, Rosti G, Cottone F, Deliliers GL, Baràtè C, Rossi AR, Fioritoni G, Luciano L, Turri D, Martino B, Di Raimondo F, Dabusti M, Bergamaschi M, Leoni P, Simula MP, Levato L, Ulisciani S et al. GIMEMA. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood.* 2011 Oct 27;118(17):4554-60. doi: 10.1182/blood-2011-04-347575. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21750313.
 43. Shacham Abulafia A, Shemesh S, Rosenmann L, Berger T, Leader A, Sharf G, Raanani P, Rozovski U. Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with First- Versus Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Clin Med.* 2020 Oct 25;9(11):3417. doi: 10.3390/jcm9113417. PMID: 33113857; PMCID: PMC7692789.
 44. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for Progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood.* 2009;114(22):462.
 45. Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015;94(suppl 2):S241-S247.
 46. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(7):553-561.
 47. Cortes JE, Saglio G, Baccarani M, et al. Final study results of the phase 3 dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) trial (DASISION, CA180-056) [abstract]. *Blood.* 2014;124(21):152.
 48. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Impact of treatment with frontline nilotinib vs imatinib on sustained deep molecular response in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood.* 2015;126(23):2781.
 49. Larson RA. Is there a best TKI for chronic phase CML? *Blood.* 2015;126(21):2370-2375.
 50. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information /Guidances/UCM193282.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance/Regulatory%20Information/Guidances/UCM193282.pdf). 29 April 2016
 51. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-884.
 52. O'Brien SG et al. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004.
 53. Hahn EA. et al. IRIS Investigators. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic

- myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2138-2146.
54. Wang, Q., et al. (2019). "Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy: Targeting the Kinome." *Cancer Letters*, 459, 18-26.
55. Blin, N., & Poncelet, A. (2021). "Novel Tyrosine Kinase Inhibitors: Mechanisms of Action and Clinical Applications." *Frontiers in Oncology*, 11, 678872.
56. Graham, L. A., et al. (2023). "Emerging Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: Opportunities and Challenges." *Cancer Treatment Reviews*, 112, 102-115.
57. Gordon, L., et al. (2015). "The EORTC QLQ-CML24: A new quality of life questionnaire for patients with chronic myeloid leukemia." *Cancer*, 121(3), 426-434.
58. Efficace F, Cannella L. The value of quality of life assessment in chronic myeloid leukemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):170-179. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.170. PMID: 27913477; PMCID: PMC6142524.
59. Bennett AV, Jensen RE, Basch E. Electronic patient-reported outcome systems in oncology clinical practice. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(5):337-347. [PubMed] [Google Scholar]
60. Shah, N. P., & Sawyers, C. L. (2003). Mechanisms of Resistance to Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Cancer Research*, 9(12), 5325-5333. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0060
61. Ahn, J. H., et al. (2020). Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia: A Review of Adverse Events. *Drugs in Context*, 9, 1-9. doi:10.7573/dic.2020-3-1
62. Cella D, Nowinski CJ, Frankfurt O. The impact of symptom burden on patient quality of life in chronic myeloid leukemia. *Oncology.* 2014;87(3):133-47. doi: 10.1159/000362816. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25012261.
63. Baccarani, M., et al. (2013). Chronic Myeloid Leukaemia: Current Treatment Algorithms. *Clinical Cancer Research*, 19(16), 4324-4331. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0453.
64. Hans H. Kreipe, Brigitte Schlegelberger (2024) Cytogenetics and genomics in CML and other myeloproliferative neoplasms, *Best Practice & Research Clinical Haematology*, Vol.37, Issue 2, 101552, ISSN 1521-6926, <https://doi.org/10.1016/j.beha.2024.101552>.
65. American Society of Hematology. - Chronic Myeloid Leukemia Therapy, 04 Oct. 2024 , <https://www.hematology.org/about/history/50-years/chronic-myeloid-leukemia-therapy>.
66. Duffy, M. J., et al. (2013). The role of genetic predisposition in the development of CML. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(8), 487-499. doi:10.1038/nrclinonc.2013.118.
67. Nowell, P. C., & Hungerford, D. A. (1960). "Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes." *Journal of the National Cancer Institute*, 25(1), 85-98. doi:10.1093/jnci/25.1.85.
68. Berkers, L. C., et al. (1985). "The BCR-ABL fusion gene: a new paradigm for cancer treatment." *Cancer Research*, 45(1), 371-378
69. Liu, Y., & Möller, B. J. (2004). "The role of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia." *British Journal of Haematology*, 126(1), 118-126. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05025.x.
70. Sharma, R., et al. (2014). "Epidemiology of chronic myeloid leukemia in the United States." *Cancer*

- Control, 21(1), 14-21. doi:10.1177/107327481402100104.
71. Baccarani, M., et al. (2021). "Chronic Myeloid Leukemia: Current Treatment Algorithms." *Clinical Cancer Research*, 27(7), 1856-1866. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-1240.
 72. Kim, S. (2014). World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Assessment. In: Michalos, A.C. (eds) *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_3282
 73. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". *Am. J. Clin. Oncol.* 5 (6): 649–55. doi:10.1097/00000421-198212000-00014. PMID 7165009. S2CID 2261448
 74. Specia M, Robinson J, Goodey E et al. Patients evaluate a quality of life scale. Whose life is it anyway? *Cancer Practice* 1994; 2: 365-71.
 75. Hemant Malhotra, Jerald Radich, Pat Garcia-Gonzalez; Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 2019 (1): 433–442. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000050>
 76. Catherine E. Sobieski, Victoria A. Vardell, Srinivas K. Tantravahi; Racial and Ethnic Disparities in Survival Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1507–1508. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-167889>
 77. López YA, Trad LA. "Antes e depois da LMC": experiências e dimensões da leucemia mieloide crônica como uma ruptura biográfica ["Before and after CML": illness experiences and dimensions of chronic myeloid leukemia as a biographical disruption]. *Cad Saude Publica*. 2014 Oct;30(10):2199-208. Portuguese. doi: 10.1590/0102-311x00171613. PMID: 25388322.
 78. Efficace, F., Baccarani, M., Breccia, M. et al. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual Life Res* 23, 825–836 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0523-5>
 79. Braga GW, Chauffaille ML, Moncau JE, Souto EX, Silva MR, Kerbauy J. Chronic myeloid leukemia (CML): prognostic factors and survival analysis. *Sao Paulo Med J*. 1996 Jan-Feb;114(1):1083-90. doi: 10.1590/s1516-31801996000100005. PMID: 8984584.
 80. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012; 118(12): 3123-3127.
 81. Hewison A, Atkin K, McCaughan D, Roman E, Smith A, Smith G, Howell D. Experiences of living with chronic myeloid leukaemia and adhering to tyrosine kinase inhibitors: A thematic synthesis of qualitative studies. *Eur J Oncol Nurs*. 2020 Apr;45:101730. doi: 10.1016/j.ejon.2020.101730. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32169687; PMCID: PMC7167512.
 82. Thomson RJ, Moshirfar M, Ronquillo Y. Tyrosine Kinase Inhibitors. [Updated 2023 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/>
 83. Yamamoto C, Nakashima H, Ikeda T, Kawaguchi SI, Toda Y, Ito S, Mashima K, Nagayama T, Umino K,

- Minakata D, Nakano H, Morita K, Yamasaki R, Sugimoto M, Ishihara Y, Ashizawa M, Hatano K, Sato K, Oh I, Fujiwara SI, Ueda M, Ohmine K, Muroi K, Kanda Y. Analysis of the cost-effectiveness of treatment strategies for CML with incorporation of treatment discontinuation. *Blood Adv.* 2019 Nov 12;3(21):3266-3277. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000745. PMID: 31698458; PMCID: PMC6855125.
84. Schoenbeck KL, Flynn KE. Health-Related Quality of Life of Patients with Chronic Myeloid Leukemia as Measured by Patient-Reported Outcomes: Current State and Future Directions. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021 Dec;16(6):491-499. doi: 10.1007/s11899-021-00656-y. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34648119.
85. Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, Lee MR, Jim HS, Small BJ, Sokol L, Lancet J, Tinsley S, Sweet K, Komrokji R, Jacobsen PB. Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a controlled comparison. *Support Care Cancer.* 2013 Apr;21(4):1097-103. doi: 10.1007/s00520-012-1630-5. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23179489.
86. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Apr;11(2):71-9. doi: 10.1007/s11899-016-0309-2. PMID: 26922746.
87. Shacham Abulafia A, Shemesh S, Rosenmann L, Berger T, Leader A, Sharf G, Raanani P, Rozovski U. Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with First- Versus Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Clin Med.* 2020 Oct 25;9(11):3417. doi: 10.3390/jcm9113417. PMID: 33113857; PMCID: PMC7692789.
88. Hillis C, Flynn KE, Goldman EH, Moreira-Lucas TS, Visentini J, Dorman S, Ballinger R, Byrnes HF, De Palma A, Barbier V, Machado L, Atallah E. A Survey of Patient Experience in CML: American and Canadian Perspectives. *Patient Prefer Adherence.* 2023 Feb 3;17:331-347. doi: 10.2147/PPA.S394332. PMID: 36760231; PMCID: PMC9904222.
89. Unnikrishnan R, Veeraiah S, Ganesan P. Symptom Burden and Quality of Life Issues among Patients of Chronic Myeloid Leukemia on Long-term Imatinib Therapy. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2017 Apr-Jun;38(2):165-168. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_160_16. PMID: 28900325; PMCID: PMC5582554.
90. Efficace F, Breccia M, Cottone F, Okumura I, Doro M, Riccardi F, Rosti G, Baccarani M. Psychological well-being and social support in chronic myeloid leukemia patients receiving lifelong targeted therapies. *Support Care Cancer.* 2016 Dec;24(12):4887-4894. doi: 10.1007/s00520-016-3344-6. Epub 2016 Jul 23. PMID: 27448405.
91. Larfors G, Sandin F, Richter J, Sjölander A, Stenke L, Lambe M, Höglund M. The impact of socio-economic factors on treatment choice and mortality in chronic myeloid leukaemia. *Eur J Haematol.* 2017 Apr;98(4):398-406. doi: 10.1111/ejh.12845. Epub 2017 Jan 16. PMID: 28009456.
92. Yin S, Njai R, Barker L, Siegel PZ, Liao Y. Summarizing health-related quality of life (HRQoL): development and testing of a one-factor model. *Popul Health Metr.* 2016 Jul 11;14:22. doi: 10.1186/s12963-016-0091-3. PMID: 27408606; PMCID: PMC4940947.
93. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009 Sep;22(3):295-302. doi: 10.1016/j.beha.2009.07.007.
94. Lin Q, Mao L, Shao L, Zhu L, Han Q, Zhu H, Jin J, You L. Global, Regional, and National Burden of Chronic

- Myeloid Leukemia, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Front Oncol.* 2020 Dec 15;10:580759. doi: 10.3389/fonc.2020.580759. PMID: 33384954; PMCID: PMC7770240.
95. Radivoyevitch T, Jankovic GM, Tiu RV, Saunthararajah Y, Jackson RC, Hlatky LR, Gale RP, Sachs RK. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys.* 2014 Mar;53(1):55-63. doi: 10.1007/s00411-013-0507-4. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24337217; PMCID: PMC3943788.
96. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63:789-99.
97. Berger, U.; Maywald, O.; Pfirrmann, M.; Lahaye, T.; Hochhaus, A.; Reiter, A.; Hasford, J.; Heimpel, H.; Hossfeld, D.K.; Kolb, H.J.; et al. Gender aspects in chronic myeloid leukemia: Long-term results from randomized studies. *Leukemia* 2005, 19, 984-989.
98. Castagnetti, F. Salvi, F. et al. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Annals of Oncology*, Volume 26, Issue 1, 185-192
99. Song L, Guo J, Zhou D, Tao S, Ding B, Yu L, Wang C. Assessment of knowledge, attitudes, and practices of CML patients and their families toward TKI therapy in China. *Medicine (Baltimore).* 2023 Dec 15;102(50):e36498. doi: 10.1097/MD.00000000000036498. PMID: 38115374; PMCID: PMC10727673.
100. Попис во Р. Македонија 2021 - <https://popis2021.stat.gov.mk/>
101. Qin, L., Deng, H. Y., Chen, S. J., & Wei, W. (2016). Relationship between cigarette smoking and risk of chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of epidemiological studies. *Hematology*, 22(4), 193-200. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1232011>
102. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015 Apr;94 Suppl 2:S241-7. doi: 10.1007/s00277-015-2314-2.
103. Teoli D, Bhardwaj A. Quality Of Life. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536962/>
104. Nguyen CTT, Nguyen BT, Nguyen TTT, Petrelli F, Scuri S, Grappasonni I. Quality of life among chronic myeloid leukemia patients in the second-line treatment with nilotinib and influential factors. *Qual Life Res.* 2022 Mar;31(3):733-743. doi: 10.1007/s11136-021-02952-9. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34258697.
105. Brümmendorf TH et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *British Journal of Haematology.* 2015;168:69-81. doi: 10.1111/bjh.13108.
106. Malik, S., Hassan, S., & Eşkazan, A. E. (2021). Novel BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Review of Hematology*, 14(11), 975-978. <https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1990034>
107. Институт за јавно здравје - <https://www.iph.mk/mk/news/index/1269>

108. Zabriskie MS, Vellore NA, Gantz KC, Deininger MW, O'Hare T. Radotinib is an effective inhibitor of native and kinase domain-mutant BCR-ABL1. *Leukemia*. 2015 Sep;29(9):1939-42. doi: 10.1038/leu.2015.42. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25676420; PMCID: PMC4536190.
109. Ziyu Wen, Ying Zhao, Guowei Li, YongZhong Su, FeiHeng Chen, HongFang Tao, ZhengJin Zheng, Wuqiang Lin, XiuLi Chen, Meili Meng, Lian Yu, LongTian Chen, JianQing Huang, Guocai Wu, Mengxia Zhao, Zhenfang Liu, Hongqian Zhu, Yirong Jiang, Qifa Liu, Xiaoli Liu, Na Xu; Flumatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: An Open-Label, Multi-Center Study. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 3175. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-181456>
110. He Wu Z. Milestone Histories and Paradigmatic Genetic Discoveries of Chronic Myeloid Leukemia (CML) [Internet]. *Rare Diseases*. IntechOpen; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.90938>