

Экономические и социальные аспекты терапии дефицита гормона роста: обзор литературы

М.В. ВОРОНЦОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Лечение детей с диагнозом гипопизарный нанизм обеспечивается за счет государственных бюджетных средств. Клиническая эффективность терапии препаратами рекомбинантного гормона роста (рГР) многократно доказана в мировой и отечественной практике. Вместе с тем, требуют внимания экономические и финансовые аспекты терапии, в том числе как один из возможных инструментов для принятия управленческих решений в сфере здравоохранения. Такими инструментами могут выступать коэффициент эффективности/полезность и приростной коэффициент эффективности/полезность, которые помогают определить экономическую обоснованность внедрения новых медицинских технологий и программ. Кроме того, важны и социальные аспекты терапии рГР. Врачу и управленцу в сфере здравоохранения необходимо иметь представление о том, какой эффект оказывает терапия на жизнь больного. В то время как с терапией рГР в детском возрасте достигнуто всеобщее понимание всесторонней необходимости терапии, то в случае со взрослыми пациентами обстоятельства складываются сложнее. Как в отечественной, так и в мировой практике еще не достигнуто общего понимания о степени необходимости терапии рГР в поддерживающей дозе, о возможности бесплатного обеспечения пациентов препаратами или о субсидировании лечения, об эффекте терапии на качество жизни взрослых пациентов с дефицитом гормона роста. Данная статья посвящена раскрытию вопросов терапии препаратами рГР у пациентов с диагнозом гипопизарный нанизм как в детском, так и во взрослом возрасте. Приведены данные мировой практики расчетов коэффициентов экономической эффективности лечения препаратами рГР и оценки влияния данного лечения на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: гипопизарный нанизм, дефицит гормона роста, терапия гормоном роста, экономическая эффективность, коэффициент затрат/полезность, качество жизни, социальные эффекты.

Economic and social aspects of growth hormone therapy in children and adults with growth hormone deficiency. Literature review

M.V. VORONTSOVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In the Russian Federation growth hormone therapy (GHT) for children with growth hormone deficient children is funded from the state budget. The clinical effectiveness of GHT with human recombinant growth hormone was proven repeatedly in both world wide and Russian practice. Nevertheless, the economic and financial aspects of this therapy are in need of a detailed analysis. Such an analysis could serve as a possible instrument for well-grounded weighed decisions in the health care sector. One such instrument is a cost-effectiveness analysis, which involves the calculation of cost-effectiveness ratios or incremental cost-effectiveness ratios for determining the economic viability of new medical technologies or programs. Moreover, social aspects of GHT are also of great importance. A physician or a health care manager need to be informed about the effect of any therapy, including GHT, on the patient's quality of life. While there is an overall agreement about the necessity and positive effect of GHT in children, the question remains somewhat disputable in the case of adult patients with growth hormone deficiency. Both world wide and in Russia there is no uniform agreement as to whether treatment is necessary in all cases of adult growth hormone deficiency, or whether treatment should be subsidized and provided for by the state or other financial resources, or whether GHT has indeed such a profound effect on the patient's quality of life. The present article reviews the state of discussion around these questions to date for both children and adult patients. Available data on the cost-effectiveness analyses of GHT from several countries is highlighted and the effects of GHT on the quality of life are reviewed.

Keywords: growth hormone deficiency, children, adults, growth hormone therapy, cost-effectiveness analysis, incremental cost-effectiveness ratio, quality of life.

doi: 10.14341/probl201662261-68

В Российской Федерации гипопизарный нанизм включен в федеральную программу «7 нозологий», т.е. относится к «семерке» орфанных заболеваний. Лечение детей с данным диагнозом препаратами рекомбинантного гормона роста (рГР) обеспечивается за счет государственных бюджетных средств. Клиническая эффективность терапии рГР в детском возрасте многократно подтверждена в мировой и отечественной практике — прибавка в росте

за первый год терапии составляет порядка 12–18 см, средний целевой рост по окончании терапии — 170 см. На сегодняшний день не вызывают сомнения экономическая обоснованность и высокая социальная значимость данной терапии. Вместе с тем как в мировой, так и в отечественной практике нет

Сведения об авторах:

Воронцова Мария Владимировна — аспирант ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: maria.vorontsova.endo@gmail.com

© М.В. Воронцова, 2016

единого мнения о том, следует ли обеспечивать бесплатную терапию последующую, так называемую поддерживающую терапию гормоном роста взрослых пациентов с ДГР после достижения целевого роста. Экономическим и медико-социальным аспектам этой важной проблематики посвящена настоящая статья.

Оценка экономической эффективности медицинских программ — мировой опыт

Уже более 30 лет мы имеем возможность применять препараты рГР в терапевтических целях. На сегодняшний день показания к применению рГР расширяются, и разрабатываются терапевтические алгоритмы для ДГР, синдромальной низкорослости, детей с внутриутробной задержкой роста и другими патологиями [1]. Уже сегодня терапию рГР для ДГР можно считать доказанно безопасной. Вместе с тем в условиях ограниченных ресурсов, страны мира вынуждены расставлять приоритеты в сфере здравоохранения для наиболее оптимального решения задач по охране здоровья своих граждан. В целях рационального распределения ресурсов, чрезвычайно важным является анализ социальных последствий и финансовой эффективности программ в здравоохранении.

Аналитические работы по комплексной оценке эффективности проектов в сфере здравоохранения создают основу для принятия управленческих решений (органами государственной власти, ассоциациями и т.п.) относительно целесообразности их поддержки и осуществления [2–4]. Комплексность подхода заключается в том, что новые технологии в сфере здравоохранения оцениваются не только с медицинской точки зрения, но и получают оценку через призму социально-экономических эффектов, достигаемых в результате применения этих технологий. Один из подобных подходов в сфере экономики здравоохранения получил название «анализа стоимостной эффективности» (cost-effectiveness) [5]. Фактически этот метод можно отнести к разновидности методов анализа «затраты—полезность», которые в отличие от широко распространенных в управлении методов «затраты—выгоды» измеряют результаты не в денежной форме, а в «натуральных» единицах. В рамках данного метода оценки экономической эффективности последствия медицинских вмешательств оцениваются и сравниваются между собой с использованием одного выходного критерия — например, дополнительные годы жизни, количество предотвращенных смертей, количество предотвращенных эпизодов острых коронарных состояний и т.п. Появляется возможность сравнить альтернативные медицинские методики между собой с точки зрения финансовых затрат на единицу выбранного выходного критерия.

Зарубежные институты, агентства или комиссии, оценивающие новые медицинские технологии, как, например «Национальный институт здравоо-

хранения и повышения качества медицинской помощи» в Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE, UK), или «Шведское государственное агентство регулирования стоматологической службы и фармацевтической сферы» (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV*) используют показатели и данные, отражающие финансово-экономический аспект применения новой медицинской технологии, а также социальный эффект ее применения, который выражается в такой характеристике, как качество жизни пациента и улучшение качества жизни в результате лечения.

В качестве показателя эффективности затрат, связанных с применением новой медицинской технологии, в зарубежных исследованиях предлагается использовать коэффициент, отражающий стоимость исследуемого лечения в условиях увеличения продолжительности жизни в состоянии относительного здоровья (т.е. не просто увеличение лет жизни, а увеличение количества лет полноценной жизни) — cost per quality adjusted life year (QALY). Этот показатель получил и другое название — коэффициент эффективности затрат (КЭЗ, CER — cost-effectiveness ratio) [6]:

$$\text{КЭЗ} = \frac{C}{\text{QALY}},$$

где C — стоимость анализируемого медицинского вмешательства, QALY — эффект анализируемого медицинского вмешательства, выраженный в дополнительных годах жизни пациента в состоянии относительного здоровья.

Результативность анализа эффективности затрат во многом зависит от того, как измеряются эффекты применения определенных медицинских программ, методов и технологий диагностики/лечения. Применение параметра QALY получило широкое распространение во многих странах. Образно этот показатель получил название «общей валюты» при измерении интегральных эффектов различных программ в сфере здравоохранения. Можно встретить различные варианты перевода на русский язык названия показателя QALY (продолжительность сохраненной жизни, соотношенная с ее качеством; число лет сохраненной качественной жизни; годы продленной жизни, скорректированные по качеству и т.д.). В данной работе QALY — число лет сохраненной жизни, соотношенное с ее качеством. Результаты различных медицинских программ имеют два основных измерения — количество и качество жизни. QALY включает оба эти измерения и представляет собой, по определению NICE, меру продолжительности сохраненной жизни, взвешенную с учетом качества жизни, определяемого состоянием здоровья. Таким образом, КЭЗ учитывает стоимость медицинского вмешательства, количество продленных лет жизни и изменения в качестве жизни паци-

ента в условиях применения медицинского вмешательства. В итоге речь идет о стоимости каждого дополнительного года полноценной жизни в условиях применения того или иного лечения или обследования. КЭЗ удобен также в случае сравнения между собой медицинских вмешательств из разных областей здравоохранения, так как выражается в цифровой форме.

В стоимость (или затраты) исследуемого медицинского вмешательства принято включать как прямые, так и косвенные затраты, а также «неосязаемые» затраты, оценка которых нередко сложна, но считается необходимой из-за их непосредственной связи с исследуемым вмешательством:

1) прямые затраты, в рамках которых можно выделить два подтипа:

- медицинские затраты, связанные непосредственно с оказанием медицинских услуг: стоимость препарата (-ов), стоимость услуг медицинских работников, стоимость закупки/эксплуатации оборудования;

- дополнительные затраты пациентов: транспорт пациента, непредвиденные расходы «на месте»;

2) косвенные затраты: производственные потери, альтернативные издержки (категория издержек, которые возникают в связи с тем, что ресурсы, используемые в рамках одной программы, делаются недоступными для применения другой программой, что не позволяет получить соответствующие результаты);

3) «неосязаемые» или нематериальные издержки: боль, страдания, побочные эффекты терапии и др.

Во избежание неверных интерпретаций очень важным является точное определение включаемых финансовых затрат при проведении анализа экономической эффективности медицинского вмешательства.

Применительно к соматотропной недостаточности в условиях отсутствия лечения к прямым затратам можно отнести комплекс медицинских обследований для первичной диагностики заболевания, регулярные обследования пациентов в целях наблюдения (при условии, что пациент регулярно является к врачу), а также затраты на профилактику и лечение осложнений ДГР или состояний, развитие которых связывают с основным заболеванием (повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и т.п.). К косвенным затратам однозначно следует отнести выплаты пособий по инвалидности (как в детском, так и далее во взрослом возрасте) и льготы различного характера, предоставляемые данной категории граждан. Также к косвенным затратам можно отнести и такие обстоятельства, как решение одного из родителей больного ребенка о прекращении профессиональной занятости или о переходе на сокращенный рабочий день.

Во взрослом работоспособном возрасте к косвенным издержкам также следует отнести то обстоятельство, что пациенты, страдающие ДГР и не получающие лечения, чаще не имеют возможности профессиональной занятости или работают в цирковом жанре [7]. Широко обсуждаются в литературе и нематериальные издержки при ДГР, такие как сложности при адаптации в социуме, в учебе, низкий уровень высшего образования среди молодых людей с ДГР и т.д.

В условиях лечения соматотропной недостаточности в категорию прямых затрат можно определить стоимость препарата рГР, которая определяется в том числе требуемой дозой и длительностью лечения, комплекс обследований пациента для постановки диагноза и назначения лечения, а также комплекс обследований, входящий в программу наблюдения за пациентом в период лечения. К косвенным затратам можно отнести требуемый родителю ребенка отпуск на посещения врача для мониторинга терапии, а во взрослом возрасте — отпуск самому пациенту. Следует обратить внимание на то обстоятельство, что наличие эффективного лечения, которым, безусловно, является лечение препаратами рГР, в большом количестве случаев исключает надобность определения пациента в категорию инвалида детства или инвалида во взрослом возрасте. К нематериальным издержкам в условиях лечения рГР следует отнести проявление побочных эффектов, дискомфорт от ежедневных инъекций препарата и т.д.

Приведенная выше формула КЭЗ может быть применена для исследования и сравнения независимых медицинских вмешательств, т.е. в том случае, если применение одного метода (или лечения) не исключает применения другого в условиях ограниченных ресурсов. В реальности же чаще исследуются взаимозаменяемые или взаимоисключаемые методы (схемы лечения), так как применение одного метода подразумевает замену или исключение другого. Это могут быть исследования нового препарата или методов диагностики в сравнении с применяемыми на данный момент, или сравнение двух режимов дозировки одного препарата, сравнение между собой эффективности лечения и профилактики заболевания и т.д. Если в первом случае возможен расчет КЭЗ для каждого метода отдельно с последующим их ранжированием, то во втором случае — необходим расчет приростного коэффициента эффективности затрат (ПКЭЗ, ICER — incremental cost-effectiveness ratio).

$$\text{ПКЭЗ} = \frac{C_2 - C_1}{\text{QALY}_2 - \text{QALY}_1},$$

где C_2 — стоимость анализируемого метода, C_1 — стоимость контрольного метода (или отсутствие медицинского вмешательства), QALY_2 — эффект анализи-

руемого метода, $QALY_1$ — эффект контрольного метода (или отсутствия медицинского вмешательства).

В некоторых странах существует также понятие о пороговом значении потенциального ПКЭЗ или потенциальной стоимости медицинского вмешательства, которое отражает готовность населения страны косвенно инвестировать в здоровье общества [8]. Так, в Швеции данным порогом считается стоимость медицинского вмешательства в 500—600 тыс. шведских крон в год [3, 9], что эквивалентно 4,5—5,5 млн руб. (на февраль 2016 г.).

Экономическая эффективность терапии препаратами гормона роста

Известно, что у пациентов с соматотропной недостаточностью во взрослом возрасте более высокая морбидность в сравнении с общей популяцией. В особенности это касается сердечно-сосудистых заболеваний, встречаемость которых у пациентов с ДГР доказано выше, чем в общей популяции [10—12]. Вполне естественно предположить, что повышенная заболеваемость находит отражение и в повышенных затратах на профилактику и лечение осложнений, связанных с ДГР. Действительно, еще в конце 90-х годов XX века испанскими коллегами [12] было выявлено повышение прямых затрат здравоохранения для пациентов с ДГР на 35% в сравнении с общей популяцией, в основном за счет стоимости назначаемых препаратов. С учетом косвенных затрат, куда в частности входили затраты на временную нетрудоспособность по болезни пациентов с ДГР, общие затраты системы здравоохранения на пациентов с ДГР были почти 2 раза больше общей популяции и составили 6,2 млн долларов США (в 1993 г. или в ценах 2015 г. с учетом инфляции порядка 10,3 млн долларов США).

Аналогичные результаты были получены несколькими годами позже аналитиками в Бельгии [13]. Из опрошенных 129 взрослых, перенесших операцию по удалению аденомы гипофиза и впоследствии страдавших ДГР, 11% были не способны работать вследствие осложнений ДГР, хронических заболеваний, в то время как доля граждан со сниженной работоспособностью в общей популяции составила 4,5%. В среднем человек с ДГР брал в 2 раза больше дней отпуска по причине временной нетрудоспособности, обращался в 1,5 раза чаще к врачу и проводил в 1,5 раза больше дней в стационаре в сравнении с общей популяцией страны. Таким образом, финансовое обременение на систему здравоохранения с учетом прямых и косвенных затрат на одного пациента с ДГР в год почти в 2 раза превысило соответствующий показатель для общей популяции и составило 4,3 тыс. долл. США против средних затрат в 2,2 тыс. долл. США на пациента в год в общей популяции по данным на 1995 г. или 6,8 тыс. долл. США в пересчете на цены 2015 г.

В Швеции разница финансовых затрат на пациентов с ДГР в сравнении с общей популяцией определялась близкой к таковой в Бельгии — затраты на пациента с ДГР в 1,9 раза превышали таковой для общей популяции [14]. При этом госпитализация пациентов с ДГР и лечение в соответствующих учреждениях явились наиболее дорогостоящими компонентами. Далее, 22% взрослых с ДГР за время наблюдения подали заявку на повышенную пенсию по инвалидности, в отличие от 11% граждан в общей популяции. В среднем взрослые с ДГР брали на 14,9 больше дней отпуска по причине временной нетрудоспособности, чем в общей популяции. Итоговая стоимость всех затрат системы здравоохранения на одного пациента с ДГР в Швеции на 2000 г. составила порядка 35 тыс. шведских крон, что составляет около 5,5 тыс. долл. США в ценах 2015 г. с учетом инфляции.

Следует помнить, что рГР относится к высокотехнологичным генно-инженерным препаратам и его применение является высокочрезвычайно затратным для общества или государства. Уже в начале 2000-х годов британские коллеги обращали внимание на необходимость социально-экономических исследований в контексте широкого применения рГР у детей с различными диагнозами, в первую очередь у детей с ДГР [15].

В 2002 г. британскими аналитиками проведен комплексный анализ экономической эффективности применения рГР у детей с различными патологиями, в частности ДГР [16]. Расчеты велись исходя из средней продолжительности терапии у детей с ДГР, диагностированным в возрасте 5—8 лет, и рекомендуемой терапевтической дозы от 0,025 до 0,05 мг/кг/сут. В среднем ПКЭЗ для детей с ДГР составил 43 100—53 400 фунтов стерлингов на одного ребенка (что эквивалентно примерно 89—110 тыс. долл. США в ценах 2015 г.) за все время лечения в сравнении с моделью, при которой врач ограничивается наблюдением за пациентами в отсутствие терапии. Средняя прибавка в росте составила 7,55—8,85 см за время лечения, из чего следует, что стоимость каждого сантиметра роста составила 5,7—6,0 тыс. фунтов стерлингов/см (или порядка 11,8—12,4 тыс. долл. в США в сопоставимых ценах 2015 г.). Так как доза рГР зависит от массы тела ребенка, была рассчитана стоимость годового лечения на ребенка массой 30 кг, которая составила 6103 фунтов стерлингов, из которых 93,6% составила стоимость препарата и 6,4% — стоимость мониторинга терапии.

В 2015 г. шведскими аналитиками был рассчитан ПКЭЗ для детей, страдающих ДГР и получающих рГР, исходя из стоимости соматропина в 231,14 шведских крон/мг препарата (27,38 долл. США или 2125,45 руб./мг препарата на февраль 2016 г.), и средней продолжительности лечения ребенка в 5,1 года. Следует упомянуть, что средняя терапевтиче-

ская доза рГР для детей с ДГР в Швеции составляет 0,023 мг/кг/сут. Таким образом, суммарная приростная стоимость препарата рГР для лечения детей с ДГР в Швеции оценивалась в 372,9 тыс. шведских крон (эквивалентно 44,2 тыс. долл. США или 3,4 млн руб. на февраль 2016 г.) на одного ребенка за период наблюдения. Дальнейший анализ включал расчет затрат на визит к врачу-эндокринологу и определение показателя QALY (замечено увеличение QALY на 3,25 года у пациентов, получавших лечение). По итогам такого комплексного анализа ПКЭЗ терапии рГР детей с ДГР определялся в 120,5 тыс. шведских крон на 1 год качественно высокой жизни (15,2 тыс. долл. в США в ценах февраля 2016 г. с учетом инфляции) [4]. Учитывая выше упомянутый порог в 500–600 тыс. шведских крон, Christensen и соавт. [3, 4] делают вывод о том, что лечение детей с ДГР препаратами рГР является не только клинически эффективным, но и экономически обоснованным.

Экономическая эффективность лечения рГР взрослых пациентов вызывает больше дискуссий и сомнений. Важно отметить, что взрослым пациентам или подросткам, достигшим своего целевого роста (или социально приемлемого роста для данной популяции), требуется метаболическая доза рГР — в 10 раз меньше «детской» дозы. В Швеции в 2013 г. коллективом К. Volin и соавт. [17] лечение взрослых пациентов препаратами рГР было названо экономически выгодным и эффективным. Так, наблюдалось улучшение качества жизни пациентов с ДГР на фоне лечения, а также продление жизни в удовлетворительном для пациента качестве. Параметр QALY составил 2,3 года для мужчин и женщин. Учитывая QALY, расчетный ПКЭЗ с учетом всех прямых и косвенных затрат составил 11,2 тыс. евро и 10,8 тыс. евро на один QALY для мужчин и женщин соответственно на 1 пациента (цены на 2013 г.). Учитывая, что данная сумма лежит ниже порогового значения готовности населения Швеции инвестировать в здравоохранение и QALY, авторы статьи призывают признать терапию взрослых пациентов с ДГР экономически эффективной.

В свете перечисленных выше данных, в контраст вступает анализ экспертов «Школы здоровья и связанных с ним исследований» г. Шеффилд для Британского Национального института здравоохранения и повышения качества медицинской помощи [18], заключения которого отличаются меньшим оптимизмом. Так, по «самым оптимистичным предположениям» ПКЭЗ на QALY у взрослых в ценах 2002 г. составлял 52 тыс. фунтов стерлингов (в пересчете на 2015 г. соответствует 76,3 тыс. фунтов стерлингов или 109,6 тыс. долл. США). При этом важно отметить мнение экспертов о том, что с имеющимися клиническими данными на момент исследования сложно говорить о выраженном положительном влиянии терапии рГР

на липидный профиль крови и на состояние костной ткани (т.е. увеличение минеральной плотности кости и снижение риска развития остеопороза). Данное обстоятельство привело к тому, что прогнозируемые изменения этих параметров в условиях отсутствия терапии и гипотетические финансовые затраты на их коррекцию вносили минимальный вклад в общий результат экономического анализа. Кроме того, экспертами отмечалась высокая волатильность результатов исследования и конечной стоимости лечения: разброс в зависимости от стоимости прямых медицинских затрат составил ± 8 тыс. фунтов стерлингов. Включение в расчет ПКЭЗ косвенных затрат на снижение работоспособности работника (производственные потери) сократило ПКЭЗ на 10 тыс. фунтов стерлингов (14,7 тыс. фунтов стерлингов или 21,1 тыс. долл. США на 2015 г.). Таким образом, N. Vansback и соавт. [18] считают вопрос об экономической эффективности терапии взрослых с ДГР спорным. К схожему мнению пришли эксперты Австралии, представители фармацевтического комитета по вопросам пользы фармацевтической продукции. Руководствуясь многочисленными исследованиями, комитет пришел к выводу, что лечение взрослых с ДГР препаратами рГР имеет «сомнительную клиническую выгоду и обладает весьма сомнительной экономической эффективностью», что привело к отрицательному решению о предоставлении субсидий на закупку препарата рГР для взрослых с ДГР [2]. Вместе с тем важно отметить, что в ряде стран, таких как Испания, Швеция и Новая Зеландия к 2012 г. препараты рГР для лечения взрослых с ДГР уже субсидировались.

По мнению многих авторов, было бы ошибочным воспринимать рекомендации по применению анализа эффективности затрат как единственный критерий при принятии решений по выбору медицинской программы. Результаты этого анализа могут служить полезными индикаторами, позволяющими лицам, принимающим решения, более аргументировано и разносторонне подходить к выбору программы лечения. Это обосновывает достаточно широкое распространение практики применения этого аналитического инструмента в различных областях медицины и различных странах. Как и всякий аналитический метод, анализ эффективности затрат имеет свои сильные и слабые стороны.

Качество жизни пациентов с дефицитом гормона роста

Оценка продолжительности жизни (количество жизни) как традиционная мера результативности в сфере здравоохранения обычно не вызывает особых проблем при сравнении различных программ — человек или живет, или нет. Качество жизни, напротив, включает множество различных граней челове-

ческих жизней, и состояние здоровья — только одна из них. Даже фокусируясь только на качестве жизни человека, связанного с его здоровьем, мы получаем ряд измерений, связанных как с физическим, так и с психическим здоровьем.

Для оценивания качественных характеристик состояния здоровья при измерении QALY введена шкала (веса), т.е. состояние здоровья оценивается на континууме между 0 и 1, где:

- 0 — оценка качества состояния здоровья, эквивалентная смерти;
- 1 — оценка наилучшего из возможных состояний здоровья.

В определенных случаях вводится и отрицательное значение, т.е. состояние здоровья хуже, чем смерть, что связано с субъективным пониманием пациентов о том, что определенные состояния (например кома) воспринимаются как вариант хуже, нежели смерть.

Таким образом, QALY — это количество сохраненных лет жизни, умноженное/взвешенное на оценку качества жизни [1]. Индекс QALY применялся в России и ранее — первая попытка ввести его в практику принадлежит известному российскому специалисту в области макроэкономики в здравоохранении В.П. Корчагину в 1997—1998 гг. [19]. На основе QALY можно сравнивать профили здоровья пациентов, которые получали лечение, с профилями пациентов, которые его не получали или получали альтернативное лечение. Вместе с тем это предполагает наличие данных как о состоянии здоровья (качестве здоровья), так и о продолжительности жизни (количестве здоровья) пациентов с определенными заболеваниями, в том числе прошедших исследуемые медицинские программы.

Следует отметить определенные ограничения на применение критерия QALY в качестве показателя эффектов, достигаемых при различных медицинских программах, при осуществлении оценки эффективности затрат на реализацию различных медицинских вмешательств. Показатели QALY оказываются недостаточно чувствительными при сравнении похожих конкурирующих лекарств, применяемых для лечения относительно нетяжелых заболеваний. Кроме того, сложности с применением QALY могут возникать и при оценке превентивных мер, когда результаты влияния исследуемых мер на здоровье могут не проявляться в течение многих лет. Важно учитывать и то, что различные параметры состояния здоровья могут существенно зависеть от возраста, жизненного контекста и семейных обстоятельств. Дискуссионными являются вопросы относительно веса (важности) проблем, связанных с психическим здоровьем и эмоциональным состоянием, влияния качества жизни членов семьи и др. Особо дискуссионным остается вопрос относительно того, сколько общество готово косвенно инве-

стировать в годы сохраненной жизни с учетом ее качества, связанного со здоровьем [8].

Тем не менее использование критериев QALY при принятии решений о распределении ограниченных ресурсов между различными группами пациентов, нуждающихся в лечении, а также между различными медицинскими программами позволяет сделать эти решения более прозрачными и аргументированными. Значимость этого особо возрастает в условиях быстрого инновационного развития, появления новых медицинских технологий и методов лечения.

При обращении к опыту зарубежных коллег, следует отметить, что комплексный анализ эффективности терапии рГР у детей и у взрослых с ДГР обязательно содержит описания социальных аспектов.

Так, коллегами А. Geisler и соавт. [2] из Германии было проведено обследование 95 детей с ДГР на предмет качества жизни детей в связи с заболеванием и с терапией рГР. В обследовании применялся опросник KINDL, который включает вопросы из шести сфер жизни ребенка: физическое здоровье, психоэмоциональное здоровье, самооценка ребенка, ситуация в семье, отношения с друзьями и успеваемость в школе [21]. Кроме того, в исследовании были включены и такие параметры, как иммиграционный статус (то есть рожден ли ребенок на территории ФРГ, и является ли один из родителей уроженцем ФРГ) и социоэкономический статус семьи ребенка, который определялся по индексу J. Winkler и соавт. [22], содержащий в себе информацию об уровне образования родителей, месте и роде работы родителей и их уровне заработка. В обсуждаемом исследовании А. Geisler и соавт. [20] сравнивались между собой группы детей с ДГР после лечения рГР (на протяжении $3,5 \pm 0,9$ года), здоровые низкорослые дети и здоровые дети нормального роста. Интересно, что наиболее низкий уровень качества жизни, особенно, с точки зрения эмоционального состояния, наблюдался у здоровых низкорослых детей, в то время как у детей с ДГР выявлен наиболее высокий уровень самооценки. Вместе с тем изменение SDS роста в результате лечения рГР привело к увеличению нескольких показателей уровня качества жизни у детей с ДГР. Авторы заключают, что не заболевание как таковое является причиной снижения качества жизни, а определяющаяся у ребенка низкорослость приводит к психоэмоциональным страданиям, ощущению неполноценности и низкой самооценке.

Исследователи в Японии использовали «контрольный список поведения ребенка» (child behavior checklist — CBCL) и «анкету самоотчета для подростков» (youth self report, YSR) — системы оценки, разработанные еще в 60-е годы XX века и основанные на эмпирическом опыте по Ахенбаху

[23]. Важно отметить, что для данного исследования обсуждаемые списки были переведены на японский язык и адаптированы для Японии. Результаты исследования соотносятся с таковыми предыдущего. Так, Т. Такака и соавт. [23] говорят об изменении качества жизни детей и подростков в положительную сторону в зависимости от изменения SDS роста (в сторону улучшения показателя) за время лечения препаратами рГР в течение одного года. Интересен и тот факт, что в данном случае, так же как в предыдущем, изначальные показатели качества жизни у детей с ДГР были вполне удовлетворительны в сравнении с детьми с диагнозом «идиопатическая низкорослость». Японские врачи отмечают важность исследования качества жизни как с перспективы родителей, так и с перспективы самого ребенка — исследование показало, что восприятие жизненной ситуации у детей и их родителей разнится.

Для пациентов с ДГР очень важен период перехода от терапевтической дозы рГР в 0,033 мг/кг/сут на метаболическую дозу в 0,0033 мг/кг/сут в условиях достижения целевого роста. Важно отметить, что многие пациенты полностью прекращают прием препарата после достижения конечного роста, причиной чего может являться ряд обстоятельств от финансовых трудностей до личного отсутствия мотивации пациента продолжать терапию. В свете этого особый интерес вызывает работа коллектива J. Osiewiczimska и соавт. [24], предметом исследования которого являлось качество жизни подростков на стадии достижения целевого роста. По данным исследования, в особой группе риска с резким снижением качества жизни в условиях прерывания терапии (по достижении целевого роста) находятся подростки и молодые взрослые с выраженным ДГР. Данное снижение качества жизни проявляется как в сфере физического, так и в сфере эмоционального здоровья. В то же время, в случае парциального ДГР риск снижения качества жизни не так велик. Важно отметить, что в ходе исследования выявлена недостаточная чувствительность специализированного опросника для оценки качества жизни у пациентов с ДГР в переходной фазе — «Оценка качества жизни взрослых пациентов с ДГР» (The Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults, QoL-AGHDA) [25]. Снижение качества жизни данной категории пациентов было выявлено с помощью «опросника для исследований результатов медицинских вмешательств» (его короткой формы), который доказал свою эффективность в разных областях медицины [26].

В работе К. Као и соавт. [30] рассмотрение качества жизни взрослых с ДГР имело еще более разносторонний характер: использовались опросник качества жизни ВОЗ, шкала психологического благосостояния Кесслера [27], индекс женского ре-

продуктивного здоровья [28] и коэффициент мужского репродуктивного здоровья [29]. Авторы отмечают, что взрослые, страдающие ДГР с детского возраста, ретроспективно описывали больше поведенческих проблем у себя в детском возрасте в сравнении со здоровыми сверстниками. Во взрослом возрасте уже отмечены: более низкий уровень образования, более высокая доля безработицы и низкий средний уровень заработка. Кроме того, по статистике пациенты с ДГР реже заключают браки и имеют в среднем меньше детей [30]. Важно отметить, что все эти изменения в качестве жизни наблюдаются даже в условиях прохождения терапии рГР в детском возрасте. Аналогичные данные предоставляют немецкие коллеги J. Quitmann и соавт. [31], проводившие исследования качества жизни у молодых взрослых, получавших лечение ДГР в детстве на протяжении в среднем 6 лет, вынужденные впоследствии его полностью прервать по достижении целевого роста. Было выявлено снижение качества жизни в сферах от психоэмоционального состояния, общего тонуса и работоспособности до социального статуса, что приводит к большей социальной изоляции.

Приведенные выше исследования указывают не только на незаменимость терапии рГР с самого начала постановки диагноза, но и на необходимость комплексного подхода к терапии ДГР и на продолжение терапии во взрослом возрасте при условии, что уровень ГР крови не соответствует возрастной норме. Вместе с тем было бы ошибочным считать, что исследования качества жизни пациентов, в частности пациентов с ДГР, выполняются на сегодняшний день по стандартизированной методике и приводят к точным результатам. Как сам процесс исследования, так и интерпретация результатов имеет множество нюансов и неточностей, в первую очередь связанными с субъективностью оценки своего состояния «счастья» в жизни. Как подробно рассуждают D. Radcliff и соавт. [32], оценка собственного качества жизни зависит от многих факторов — экономическое положение, коморбидные состояния, даже пристрастный выбор самого врача при включении пациента в исследование может давать существенную погрешность. В случае с детьми картина еще усложняется ввиду того, что субъективная оценка собственного качества жизни ребенка зачастую не совпадает с оценкой качества жизни ребенка с точки зрения его родителей. Несмотря на все сложности таких исследований, они являются необходимыми как для понимания степени и качества воздействия медицинских программ на пациента, так и для исследования экономической эффективности этих программ, что в совокупности должно служить вспомогательным инструментом для принятия решений структурами, определяющими вектор развития здравоохранения государства.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Обзорно-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства автора.

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Kirk J. Indications For Growth Hormone Therapy In Children. *Arch Dis Child*. 2012;97(1):63-68. doi: 10.1136/Adc.2010.186205.
- Lipworth WL, Ho K, Kerridge IH, Day RO. Drug policy at the margins: the case of growth hormone replacement for adults with severe growth hormone deficiency. *Med J Aust*. 2012;197(4):204-205.
- Christensen T, Fidler C, Bentley A, Djurhuus C. The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden. *J Med Econ*. 2010;13(1):168-178. doi: 10.3111/13696991003652248.
- Christensen T, Buckland A, Bentley A, et al. Cost-effectiveness of somatropin for the treatment of short children born small for gestational age. *Clin Ther*. 2010;32(6):1068-1082. doi: 10.1016/J.Clinthera.2010.05.012.
- Phillips C. *What Is Cost-Effectiveness?* Second Edition. London: Hayward Group Ltd.; 2009 Available From: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/Cost-effect.pdf>.
- Phillips C. *What Is Qaly?* Second Edition. London: Hayward Medical Communications; 2009. Available from: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/Cost-effect.pdf>.
- Нараева Е.В. Гормон Роста - 20 Лет Применения // Проблемы Эндокринологии. — 2011. — Т. 57. — №1. — С. 71-79. [Nagaeva EV. Growth hormone - 20 years of clinical practice. *Probl Endokrin (Mosc)*. 2011;57(1):71-79. (In Russ.)]. doi: 10.14341/Probl201157171-79.
- Al MJ. Cost-Effectiveness Acceptability Curves Revisited. *Pharmacoeconomics*. 2012;31(2):93-100. doi: 10.1007/S40273-012-0011-8.
- Persson U, Hjelmgren J. Health services need knowledge of how the public values health. *Lakartidningen*. 2003;100(43):3436-3437.
- Capalbo D, Esposito A, Di Mase R, et al. Update on early cardiovascular and metabolic risk factors in children and adolescents affected with growth hormone deficiency. *Minerva Endocrinol*. 2012;37(4):379-389.
- Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—AN Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):18-29. doi: 10.1210/Jc.2013-2394.
- Sanmarti A, Lucas A, Hawkins F, et al. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA Study). Socio-economic impact and health status. Collaborative ODA (Observational GH deficiency in adults) Group. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(5):481-489. doi: 10.1530/Eje.0.1410481.
- Hakkaart-Van Roijen L, Beckers A, Stevenaert A, Rutten FFH. The burden of illness of hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Pharmacoeconomics*. 1998;14(4):395-403. doi: 10.2165/00019053-199814040-00006.
- Ehrnborg C, Hakkaart-Van Roijen L, Jonsson BR, et al. Cost off illness in adult patients with hypopituitarism. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(6):621-628. doi: 10.2165/00019053-200017060-00008.
- Brook DCG. Controversy: which children should receive growth hormone treatment. *Archives of Disease in Childhood*. 2000;83(2):176-178. doi: 10.1136/Adc.83.2.176.
- Bryant J, Cave C, Mihaylova B, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2002;6(18):1-168. doi: 10.3310/Hta6180.
- Bolin K, Sandin R, Koltowska-Haggstrom M, et al. The Cost-effectiveness of growth hormone replacement therapy (Genotropin(R) in hypopituitary adults in Sweden. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013;11(1):24. doi: 10.1186/1478-7547-11-24.
- Bansback N, Brazier J, Chilcott J, et al. Clinical and cost effectiveness of recombinant human growth hormone (Somatropin) in adults. Report prepared on behalf of the National Institute for clinical excellence (NICE), 10 April 2002. School of health and related research (SchHARR), University of Sheffield. 2002.
- Корчагин В.П. Финансовое Обеспечение Здравоохранения. М.: Российский Фонд «Здоровье Человека»; 1997. [Korchagin Vp. *Finansovoe Obespechenie Zdravoohranenija*. Moscow: Rossijskij Fond "Zdorov'e Cheloveka"; 1997. (In Russ.)].
- Geisler A, Lass N, Reinsch N, et al. Quality of life in children and adolescents with growth hormone deficiency: association with growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(2):94-99. doi: 10.1159/000341151.
- Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German kindl: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res*. 1998;7(5):399-407. doi: 10.1023/A:1008853819715.
- Winkler J, Stolzenberg H. Social class index in the Federal health survey. *Gesundheitswesen*. 1999;61 Spec No:S178-S183.
- Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, et al. Effect of growth hormone treatment on quality of life in Japanese children with growth hormone deficiency: an analysis from A prospective observational study. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014;23(3):83-92. doi: 10.1297/Cpe.23.83.
- Oswiecimska JM, Rocznik W, Romanowicz D, et al. Quality of life in transition phase in adolescents and young adults with severe and partial growth hormone deficiency. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(8):676-683.
- Mckenna SP, Doward LC, Alonso J, et al. The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res*. 1999;8(4):373-383. doi: 10.1023/A:1008987922774.
- Mchorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32(1):40-66. doi: 10.1097/00005650-199401000-00004.
- Andrews G, Slade T. Interpreting scores on the Kessler Psychological Distress Scale (K10). *Aust N Z J Public Health*. 2001;25(6):494-497. doi: 10.1111/J.1467-842x.2001.Tb00310.X.
- Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The female sexual function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191-208. doi: 10.1080/009262300278597.
- Abdo CH. The male sexual quotient: a brief, self-administered questionnaire to assess male sexual satisfaction. *J Sex Med*. 2007;4(2):382-389. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00414.x.
- Kao KT, Stargatt R, Zacharin M. Adult quality of life and Psychosocial Outcomes Of Childhood Onset Hypopituitarism. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(2):94-101. doi: 10.1159/000430863.
- Quitmann JH, Rohenkohl AC, Kammerer U, et al. Quality of life of young adults after a growth hormone therapy with childhood onset. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(46):2335-2338. doi: 10.1055/S-0034-1387314.
- Radcliffe DJ, Pliskin JS, Silvers JB, Cuttler L. Growth hormone therapy and quality of life in adults and children. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(8):499-524. doi: 10.2165/00019053-200422080-00003.