

Д.В. Горячев, Ш.Ф. Эрдес

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

СРАВНЕНИЕ МЕТОДА «ВРЕМЕННЫХ УСТУПОК» И ИНДЕКСА EQ-5D ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛЕЗНОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Дмитрий Владимирович Горячев gorachev@regmed.ru

Проведение клинко-экономических исследований требует использования коэффициента полезности для подсчета качественно прожитых лет жизни (QALY). Выбор адекватного метода определения полезности для больных РА делает необходимым сравнение разных подходов к такой оценке.

Цель. Сравнение значений полезности, полученных с использованием метода «временных уступок» («Time to trade-off», TTO) и опросника EQ-5D.

Материал и методы. Проведен однократный опрос 45 больных РА (средняя продолжительность РА $11,7 \pm 6,6$ года) со средним значением HAQ $1,22 \pm 0,52$. Полезность определялась с помощью прямого метода «временных уступок» (TTO), индекса EQ-5D и визуальной аналоговой шкалы общего состояния здоровья (ВАШ ОСЗ), учитывался индекс функциональной активности HAQ.

Результаты. 5 (11,2%) больных РА не смогли ответить на вопрос для подсчета TTO. Средние значения индексов TTO, EQ-5D, ВАШ-«термометр» ОСЗ составили $0,55 \pm 0,36$; $0,30 \pm 0,32$ и $0,47 \pm 0,23$ соответственно. При пересчете EQ-5D в индекс полезности получены значения, сходные со средним значением TTO ($0,54 \pm 0,29$).

Значения индекса полезности, рассчитанного по TTO, не коррелировали со значениями HAQ и EQ-5D. Длительность заболевания не была связана со значениями индекса полезности, рассчитанного по любому из использованных методов. Взаимосвязь индекса TTO обнаружена только для значений ВАШ-«термометр» ОСЗ.

Заключение. При определении полезности для проведения клинко-экономического анализа у больных РА предпочтительным является использование индекса EQ-5D и ВАШ ОСЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, индекс полезности, EQ-5D, метод «временных уступок» (TTO)

THE TIME TO TRADE-OFF METHOD VERSUS THE EQ-5D INDEX TO DETERMINE HEALTH UTILITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

D.V. Goryachev, Sh.F. Erdes

Rheumatology Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Dmitry Vladimirovich Goryachev gorachev@regmed.ru

Clinicoeconomic studies require that the health utility index be used to calculate quality-adjusted life years (QALY). Choice of an adequate method for determining health utility for patients with rheumatoid arthritis (RA) makes it necessary to compare various approaches to this assessment.

Objective. To compare health utility values obtained with a time to trade-off (TTO) method and those with the EQ-5D questionnaire.

Subjects and methods. A single interview was made in 45 patients with RA (mean RA duration 11.7 ± 6.6 years) with a mean HAQ of 1.22 ± 0.52 . Utility was assessed using the direct TTO method, EQ-5D index, and visual analogue scale of general health (VAS-GH); functional disease activity index was assessed according to the Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Results. Five (11.2%) patients with RA could not answer a question to calculate TTO. The mean TTO, EQ-5D, and VAS-GH “thermometer” indices were 0.55 ± 0.36 , 0.30 ± 0.32 , and 0.47 ± 0.23 , respectively. Conversion from EQ-5D to utility index yielded the values similar to those with a mean TTO of 0.54 ± 0.29 .

The values of the utility index calculated by TTO failed to correlate with those of HAQ and EQ-5D. The disease duration was unrelated to the values of the utility index calculated by any of the methods used. The association of TTO index was found only for VAS-GH “thermometer”.

Conclusion. EQ-5D index and VAS-GH are the methods of choice in determining health utility for a clinicoeconomic analysis in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, utility index, EQ-5D, time to trade-off method (TTO)

Введение

Применение в лечении ревматоидного артрита (РА) современных эффективных технологий, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), связано с увеличением затрат по сравнению с использованием традиционных методов лечения. В связи с этим в последнее десятилетие для достижения компромисса между затратами и эффективностью терапии в современной медицине в качестве основного инструмента стал использоваться клинко-экономический анализ. При принятии

решения о выборе терапевтических стратегий при РА наиболее часто применяется анализ затраты—эффективность, который позволяет оценить стоимость дополнительной единицы эффективности, получаемой в результате рассматриваемого вмешательства. Однако для того, чтобы это стало важным в отношении принятия решения о применении новой технологии, полезность, или эффективность, должна быть выражена в универсальных единицах, пригодных для оценки затратной эффективности лечения иных заболеваний, и иметь реальное социальное

значение. Среди клинических критериев для оценки РА выбрать подобное практически невозможно: эффективность терапии определяется числом болезненных суставов, индексами активности, частотой ответа на терапию (ACR 20–70) и т. д. Ни один из этих показателей не может напрямую использоваться в экономическом анализе, выполняемом для управленческих целей и оценивающим распределение средств между различными областями медицины. Эта ситуация не уникальна для РА, поэтому в медицине достаточно давно используется концепция оценки *качественно прожитых лет жизни* (QALY). QALY («Quality adjusted life years») объединяет оценку ожидаемой продолжительности жизни (или срока наблюдения) с качеством жизни больного, носящего название «полезности» (утилитарности) [1]. Значения индекса полезности располагаются в диапазоне между 0 и 1, обозначающими минимально возможное (смерть) и максимально возможное (состояние полного здоровья) качество жизни больного [2].

Существует несколько подходов к оценке полезности. Непрямые методы оценки классифицируют состояние больного на основании опросников, например EQ-5D, индекса HAQ, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), SF-36. В этом случае состояние полезности определяется на основании соответствия вариантов ответов данным, полученным в предварительных исследованиях состояния здоровья общей популяции. Прямой подход предоставляет больному самому оценить собственное состояние с использованием различных инструментов (метод «временных уступок» — «Time to trade-off», ТТО; шкалы рейтинга), т. е. ответы пациента дают непосредственную оценку его состоянию. При клинико-экономических исследованиях терапии РА наиболее часто используются два метода — не прямой, по опроснику EQ-5D, и прямой метод «временных уступок» — ТТО.

При использовании метода «временных уступок» у больного выясняют, какое состояние здоровья у него было в течение определенного периода за последнее время. Далее больному сообщается о том, что некий новый метод лечения может вернуть ему полное здоровье, но за счет уменьшения общей продолжительности жизни или больших финансовых затрат. Затем пациенту предлагается изменять временные интервалы с «полным здоровьем» и с «болезненным состоянием», с тем чтобы установить приемлемое для него соотношение продолжительности жизни и ее качества. Отношение продолжительности жизни в состоянии полного здоровья к продолжительности жизни с качеством, эквивалентным настоящему, дает коэффициент полезности. Считается, что с помощью этого метода можно получить более правдоподобную информацию об утилитарном показателе качества жизни (КЖ) по сравнению с другими методами, однако это верно только для заболеваний, существенно влияющих на продолжительность жизни [3].

В работе С.А. Магга и соавт. [4] показано, что существуют большие колебания значений QALY в зависимости от метода подсчета утилитарности. В математической модели по подсчету QALY при терапии инфликсимабом процент больных, положительно оценивающих терапию инфликсимабом, колебался в диапазоне от 12 до 63. Значения утилитарности, полученные с использованием преобразований из других показателей (SF-36, WOMAC и др.), в том числе и в виде многофакторных регрессионных

моделей, часто существенно отличаются от результатов, полученных по данным EQ-5D, что является серьезной методологической проблемой [5].

Несмотря на развитие методологических подходов в области проведения клинико-экономического анализа, до сих пор сохраняется неопределенность в выборе наиболее адекватного метода подсчета полезности при РА.

Основной целью работы является сравнение значений полезности, полученных с использованием прямого метода «временных уступок» (ТТО) и непрямого метода оценки с использованием опросника EQ-5D.

Материал и методы

Проведен однократный опрос 45 больных РА, наблюдавшихся в НИИР РАМН с умеренной или высокой активностью заболевания, со средней продолжительностью РА $11,7 \pm 6,6$ года, средний возраст $55,2 \pm 8,4$ года. В исследовании не учитывались значения активности заболевания по DAS 28, терапия, лабораторные показатели, характеристики суставного синдрома.

Помимо оценки ТТО, заполнения опросника EQ-5D, шкалы состояния здоровья и определения индекса функциональной активности HAQ, учитывалась продолжительность заболевания, которая определялась от момента появления первых симптомов артрита.

Оценка значения ТТО проводилась с использованием вопроса, предусматривающего сравнение больным своего настоящего состояния с гипотетической альтернативой прожить год с отличным состоянием здоровья. Подбиралось количество лет, прожитых в настоящем состоянии здоровья (х), эквивалентных с точки зрения больного 1 году жизни с отличным состоянием здоровья. Значения ТТО подсчитывались как $1/x$.

Статистическая обработка данных включала выявление корреляционной взаимосвязи показателей друг с другом с использованием параметрической корреляции по Спирмену.

Результаты

Ответ на вопрос для подсчета ТТО был получен только у 40 больных, т. е. не смогли ответить на вопрос по подбору подходящей альтернативы 5 (11,2%) пациентов.

Значения индекса полезности должны быть распределены строго в диапазоне от 0 до 1, поэтому появление отрицательных значений для индекса EQ-5D (в данном случае диапазон от -0,3 до 0,8) потребовало трансформации [6] в значения от 0 до 1. Пересчет проводился по формуле $U_{EQ-5D} = 0,27 + 0,91 * EQ-5D$, полученной на основании указанных диапазонов.

Средние значения индекса ТТО, EQ-5D, U_{EQ-5D} , ВАШ-«термометра» общего состояния здоровья (ОСЗ) и индекса HAQ представлены в табл. 1.

Более 1/3 (35%) больных РА имели максимально возможный показатель ТТО, равный 1.

Наблюдалась значимая обратная корреляция между индексами полезности: EQ-5D, ВАШ-«термометр» ОСЗ и значениями HAQ ($r < -0,60$) (табл. 2). Взаимосвязи индексов полезности с длительностью РА не отмечалась.

Единственным показателем, связанным с ТТО, оказалась ВАШ-«термометр», определяющая ОСЗ опросника EQ-5D: наблюдалась их прямая корреляционная взаимосвязь ($r = 0,40$; $p = 0,01$). График распределения значений ТТО представлен на рисунке.

Обсуждение

Данная работа явилась первой попыткой описать результаты использования метода «временных уступок» (ТТО) у российских больных РА и определить значимость этого метода для проведения клинико-экономического анализа. Очевидная малочисленность выборки больных, среди которых проводился опрос, и предельно ограниченный диапазон учитываемых показателей, безусловно, снижали ценность полученных результатов, но не могли препятствовать выявлению некоторых общих закономерностей.

Первое, что следует подчеркнуть: ответ на вопрос, необходимый для подсчета значения ТТО, дают далеко не все больные. Частота отказа от ответа на поставленный вопрос об эквивалентности периода времени с настоящим состоянием здоровья году, прожитому с отличным качеством, достигла 12,2%. При этом опросники НАQ и EQ-5D заполнены в 100% случаев. В работе G. Tjhuis и соавт. частота отказов от ответов составляла 5% [7]. Причины отказов, по версии этих авторов, связаны как с непониманием вопроса и неспособностью найти приемлемый временной эквивалент, так и с религиозными аспектами. Таким образом, обращает на себя внимание некоторое ограничение в выполняемости метода ТТО. Определенная сложность при заполнении больными анкеты для подсчета ТТО отмечена и другими авторами [8]. Было показано, что прямые методы оценки рационально применять при заболеваниях с высоким риском уменьшения продолжительности жизни и резким снижением ее качества [3]. Описанные прямые методики не обладают достаточной надежностью при использовании у больных РА [9]. Доля больных РА, неадекватно воспринимающих представленные альтернативы для выбора, достигает 50% [10].

РА в сознании больного, впрочем, как и врача, не связан с риском уменьшения продолжительности жизни, поэтому поиск больным эквивалента года, прожитого с отличным состоянием здоровья, в количестве лет, прожитых с состоянием здоровья, обусловленным тяжестью РА, резко затруднен и, по-видимому, в большой мере связан с эмоциональным отношением больного к вопросу о смерти.

Средние значения полезности, полученные при использовании метода ТТО, оказались выше показателя EQ-5D: 0,55 и 0,30 соответственно. Подобный феномен, однако с несколько более высокими значениями ТТО, отмечен в большинстве работ, посвященных этой теме [6]. В испанском исследовании у 260 больных РА получены значения ТТО и EQ-5D: 0,81 и 0,54 соответственно. Более высокие значения ТТО получены и в работе G. Tjhuis и соавт. [7] — 0,77. Возможная причина более низких значений как ТТО, так

и EQ-5D связана с более низким качеством жизни включенных в исследование больных. Определенным подтверждением этого являются и низкие значения оценки общего состояния больным по ВАШ-«термометру» ОСЗ (часть EQ-5D) по нашим результатам в сравнении с данными G. Tjhuis и соавт. — 0,47 и 0,60 соответственно, хотя средние значения НАQ были практически идентичны — 1,22 и 1,25.

Трансформированные значения EQ-5D (в диапазоне от 0 до 1) практически совпадали с таковыми для ТТО (0,54 и 0,55 соответственно).

Таблица 1

Значения индексов полезности и НАQ у 40 больных РА

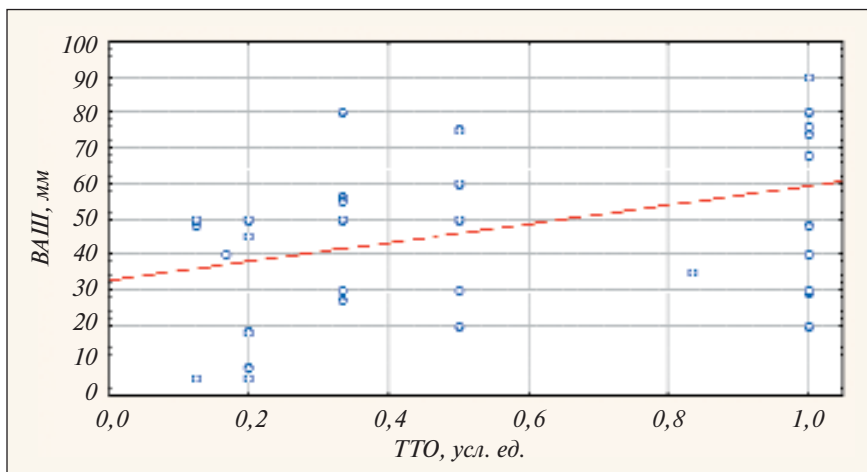
Показатель (индекс) полезности	Среднее значение ± стандартное отклонение
ТТО, усл. ед.	0,55±0,36
EQ-5D, баллы	0,30±0,32
ВАШ-«термометр» ОСЗ, мм	0,47±0,23
НАQ, баллы	1,22±0,52
U _{EQ-5D} *, баллы	0,54±0,29

Примечание. * — индекс полезности при пересчете значений EQ-5D в диапазон значений от 0 до 1.

Таблица 2

Корреляция по Спирмену индексов полезности и НАQ (n=40)

Показатель (индекс) полезности	ТТО, усл. ед.	EQ-5D, баллы	ВАШ-«термометр» ОСЗ, мм	Длительность РА, годы
ТТО, усл. ед.	—	0,21; p=0,19	0,40; p=0,01	0,04; p>0,5
EQ-5D, баллы	0,21; p=0,19	—	0,72; p<0,01	0,12; p>0,5
ВАШ-«термометр» ОСЗ, мм	0,40; p=0,01	0,72; p<0,01	—	-0,09; p>0,5
НАQ, баллы	-0,35; p=0,03	-0,62; p<0,01	-0,66; p<0,01	0,13; p>0,3



Корреляционная взаимосвязь значений ТТО (метод «временных уступок» — «Time to trade-off») и ВАШ-«термометра» (EQ-5D) у больных РА

Таким образом, при подсчете QALY с использованием значений ТТО следует ожидать более высоких значений по сравнению с EQ-5D, если не трансформировать абсолютные значения последнего в значения полезности. Промежуточный вариант представляет собой подсчет QALY с использованием рейтинговой шкалы ВАШ ОСЗ. В то же время индекс полезности после трансформации EQ-5D не должен давать значительно отличающееся от ТТО число качественно прожитых лет.

Показано, что значения HAQ и ТТО были достоверно ассоциированы ($r=-0,35$). В то же время EQ-5D и ВАШ-«термометр» ОСЗ коррелируют с HAQ, причем коэффициент корреляции превышает 0,6. Отсутствие взаимосвязи между ТТО и EQ-5D можно объяснить тем, что при их использовании на получаемый результат влияют разные факторы. К сожалению, в нашей работе не учитывались показатели активности РА, в частности DAS 28. По результатам исследования R. Ariza-Ariza и соавт. [6], DAS 28 также в большей мере связан с EQ-5D, чем со значениями ТТО, т. е. характеристики РА слабо влияют на значения ТТО, и при очевидном клиническом улучшении состояния больного РА не следует ожидать синхронного улучшения значения ТТО. Определенным подтверждением этого является факт высокой частоты максимально

возможных значений ТТО у больных РА — 35%. Нами не отмечено четкой зависимости значений ТТО от длительности РА, что в определенной степени противоречит концепции о влиянии на ТТО адаптивных процессов при хронических заболеваниях [11].

В отношении адекватности применения ВАШ-«термометра» ОСЗ как прямого метода оценки полезности следует упомянуть работу D. Scott и соавт., в которой значения ВАШ ОСЗ были взаимосвязаны с изменениями HAQ и EQ-5D при динамическом наблюдении за больными, изменения же HAQ значимо не влияли на EQ-5D [9].

Определенный вывод, который может быть сделан на основании полученных результатов, состоит в том, что EQ-5D является с точки зрения клинициста более адекватным инструментом оценки полезности состояния больного РА. Результаты, получаемые с использованием прямого метода ТТО, в значительно меньшей мере связаны с объективным состоянием здоровья пациента. Адекватный результат оценки полезности у больного РА можно получить от применения наиболее простого метода рейтинговой шкалы с использованием ВАШ-«термометра» ОСЗ.

Авторы выражают благодарность за помощь в сборе материала проф. Р.М. Балабановой, Г.Р. Имамединовой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torrance G. Measurement of health state utilities for economic appraisal. J Health Econ 1986;5:1—30.
2. Mark D.B., Simons T.A. Fundamentals of economic analysis. Am Heart J 1999;137:38—40.
3. Investigating Health and Health Services — Research Methods in Health. Buckingham — Philadelphia: Open University Press, 1997;79—98.
4. Marra C.A., Marion S.A., Guh D.P. et al. Not all «quality-adjusted life years» are equal. J Clin Epidemiol 2007;60:616—24.
5. Barton G.R., Sach T.H., Jenkinson C. et al. Do estimates of cost-utility based on the EQ-5D differ from those based on the mapping of utility scores? Health Qual Life Outcomes 2008;6:51—62.
6. Ariza-Ariza R., Hernandez-Cruz B., Carmona L. et al. Assessing utility values in rheumatoid arthritis: a comparison between time trade-off and the EuroQol. Arthr Rheum 2006;55:751—6.
7. Tjshuis G., Jansen S., Stiggelbout A. et al. Value of the time trade off method for measuring utilities in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59:892—7.
8. Stiggelbout A.M., Kiebert G.M., Kievit J. et al. The «utility» of the Time Trade-Off method in cancer patients: feasibility and proportional Trade-Off. Clin Epidemiol 1995;48:1207—14.
9. Scott D., Koshaba B., Choy E. Limited correlation between the HAQ and EuroQol in rheumatoid arthritis: questionable validity of deriving quality adjusted life years from HAQ. Ann Rheum Dis 2007;66:1534—7.
10. Witney A.G., Treharne G., Tavakoli M. et al. The relationship of medical, demographic and psychosocial factors to direct and indirect health utility instruments in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006;45:975—81.
11. Revicki D., Kaplan R. Relationship between psychometric and utility-based approaches to the measurement of health related quality of life. Qual Life Res 1993;2:477—87.