

Качество жизни и индекс полезности для здоровья при разных формах гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих базис-болюсную терапию инсулином

Ионова Т.И.^{1,2}, Никитина Т.П.^{1,2}, Курбатова К.А.²

¹ — ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», г. Москва

² — РОО «Межнациональный центр исследования качества жизни», г. Санкт-Петербург

Резюме. В статье представлены результаты анализа данных наблюдательной программы «Показатели качества жизни, симптомы гипогликемии и удовлетворенность лечением у больных сахарным диабетом второго типа, получающих базис-болюсную терапию инсулином» с участием 1000 больных СД-2 из десяти регионов России. Целью работы было исследование качества жизни больных СД-2 при разных формах гипогликемии на фоне инсулинотерапии, изучение распределения больных согласно степени снижения интегрального показателя качества жизни при разных формах гипогликемии, а также определение индекса полезности для здоровья (U_i) при разных формах гипогликемии. Показатели качества жизни у больных СД-2, испытывавших эпизоды гипогликемии, ниже, чем у больных без гипогликемии. У больных с тяжелыми и ночными эпизодами гипогликемии зарегистрированы самые выраженные нарушения качества жизни; большинство больных данной группы имели критическое или значительное снижение интегрального показателя (ИП) качества жизни. На основании данных реальной клинической практики получены значения ИП для здоровья при отсутствии гипогликемии и при разных формах гипогликемии. Полученные значения ИП могут быть использованы в фармакоэкономическом анализе для расчёта QALY.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, гипогликемия, качество жизни больных, индекс полезности для здоровья, наблюдательное исследование, обсервационное исследование, EQ-5D, SF-6D, HUI, QALY

Quality of life and health utility index in type 2 diabetes mellitus patients with various forms of hypoglycemia receiving basal-bolus insulin therapy

Ionova T.I.^{1,2}, Nikitina T.P.^{1,2}, Kurbatova K.A.²

¹ — Pirogov National Medical-Surgical Center, Moscow, Russian Federation;

² — Multinational Center of Quality of Life Research, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Analysis of the results of observational program «Quality of life, symptoms of hypoglycemia and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes receiving basal-bolus insulin therapy» are presented. One thousand patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) from ten regions of Russia were included in the above program. The quality of life of DM2 patients with different forms of hypoglycemia on insulin therapy and their distribution according to the grades of quality of life impairment were studied; the health utility index (U_i) for various forms of hypoglycemia was determined. Quality of life in DM2 patients with hypoglycemia was lower than in those without hypoglycemia. Patients with severe and nocturnal hypoglycemia episodes recorded the expressed disturbances in quality of life; the majority of patients in this group had critical or severe quality of life impairment. On the basis of real-world practice data, the values of health utility index for patients with and without hypoglycemia were determined. The obtained values of health utility index can be used to calculate QALY in pharmacoeconomic analysis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, hypoglycemia, quality of life, health utility index, observational study, EQ-5D, SF-6D, HUI, QALY

Автор, ответственный за переписку:

Курбатова Кира Александровна — руководитель отдела биостатистики РОО «Межнациональный центр исследования качества жизни», Санкт-Петербург, 191014, ул. Артиллерийская, д. 1А, оф. 152, +7 962 727-10-29, qlife@rambler.ru

Введение

При выборе программ лечения больных сахарным диабетом второго типа (СД-2) применение фармакоэкономического анализа исключительно актуально, так как ведение данной многочисленной категории больных требует больших экономических затрат. Принципиальным в алгоритме лечения СД-2 является раннее назначение инсулина как наиболее эффективного сахароснижающего препарата и дальнейшая своевременная интенсификация инсулинотерапии путем адекватного увеличения дозы базального инсулина и добавления при необходимости прандиального инсулина (базис-болюсная инсулинотерапия) [1, 2]. В данном случае для проведения точного и корректного фармакоэкономического анализа помимо учёта затрат на лечение заболевания необходимо учитывать затраты на лечение побочных эффектов терапии [3]. Одним из серьезных побочных эффектов инсулинотерапии является гипогликемия, наличие которой, безусловно, негативно сказывается на качестве жизни пациента [4—6].

В современных видах фармакоэкономического анализа при определении эффекта лечения используют информацию о качестве жизни. В настоящее время одним из перспективных методов фармакоэкономического анализа является метод «затраты-полезность», в котором в качестве меры полезности используют сохраненные годы качественной жизни или годы жизни с поправкой на ее качество — QALYs (quality-adjusted life years) [7—12]. Годы жизни с поправкой на качество QALYs представляют собой продолжительность жизни индивидуума с учетом качества жизни и включают в себя два компонента: количество прожитых лет и качество жизни. Использование метода «затраты-полезность» позволяет при оценке эффективности лечебных мероприятий учесть, в том числе, мнение больного, что предопределяет его преимущество по сравнению с другими методами фармакоэкономического анализа [13—15].

Для расчёта QALY в качестве меры качества жизни используют полезность для здоровья, так называемый индекс полезности Ut . Полезность (или утилитарность, utility) для здоровья выражает состояние здоровья (health state) человека, которое определяется его предпочтениями, и измеряется значениями от 0 до 1, где 0 обычно равносильно смерти, а 1 — состоянию совершенного или наилучшего здоровья. Существует несколько способов определения индекса полезности Ut [13, 16]. В отечественном здравоохранении для определения индекса полезности Ut наиболее приемлемым является применение опросников качества жизни. К опросникам, которые могут быть использованы для определения индекса полезности Ut , относятся — Euro QoL Index (EQ-5D), SF-6D и Health Utility Index (HUI) [17—19].

Опросник SF-6D создан на основе шкал опросника SF-36 [20]. В результате шкалирования получается одно значение, которое может рассматриваться в качестве индекса полезности. Получение данных по опроснику SF-6D может быть проведено с использованием данных опросника SF-36. В связи с тем, что опросник SF-36 является стандартизированным и наиболее часто используемым в отечественном здравоохранении общим опросником качества жизни и широко применяется у больных сахарным диабетом [7, 21], для определения индекса полезности Ut целесообразно использовать данные этого опросника для получения значений опросника SF-6D. Таким образом, для получения индекса полезности Ut в отечественных исследованиях предпочтительным является использование опросника SF-6D.

Работы по изучению качества жизни больных и определению индекса полезности при разных формах гипогликемии немногочисленны. В зарубежных работах при расчете негативного влияния тех или иных эпизодов гипогликемии на качество жизни и, соответственно, на индекс полезности Ut с использованием опросников качества жизни моделировали ситуации с разного рода допущениями [17, 22—24]. На основании гипотетически выбранных вариантов ответов опросника определяли значения качества жизни при тех или иных эпизодах гипогликемии и на основании этих значений рассчитывали Ut . Значения, полученные разными исследователями, отличаются, и использовать их при проведении фармакоэкономических расчётов следует с осторожностью [22—25]. В отечественных работах при моделировании эффективности терапии сахарного диабета пользовались указанными выше данными зарубежных исследований.

Цель работы

Цель данной работы — исследовать качество жизни больных СД-2 и определить индекс полезности для здоровья при разных формах гипогликемии на фоне инсулинотерапии. Отдельной задачей исследования было изучение распределения больных согласно степени снижения интегрального показателя качества жизни при разных формах гипогликемии.

Получение индекса полезности Ut при разных формах гипогликемии позволит рассчитать значения QALY, проводить фармакоэкономические анализы на качественно другом уровне и использовать эти данные для оценки медицинских технологий в России.

Методы

Анализ проводили на основании данных наблюдательной программы «Показатели качества жизни, симптомы гипогликемии и удовлетворенность лечением у больных сахарным диабетом второго типа,

получающих базис-болюсную терапию инсулином» (2012—2014 гг.). В данной программе участвовали пациенты из десяти регионов России: Ленинградской области, Уфы, Самары, Екатеринбурга, Воронежа, Челябинска, Томска, Краснодара, Хабаровска, Вологды (по 100 человек из каждого региона). Всего в программу включены 1000 больных СД-2. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Мужчины/женщины, n	265 (26%)/ 735 (74%)
Средний возраст (станд. откл.; диапазон)	61,1 года (8,5; 29—84 года)
Средняя длительность заболевания (станд. откл.; диапазон)	12,4 года (6,9; 0,6—48,2 года)
Средняя длительность инсулинотерапии (станд. откл.; диапазон)	5 лет (4,2; 0,5—33 года)
Избыточный вес/ожирение, n (%)	920 (92)
Наличие поздних осложнений, n (%)	900 (90)
• диабетическая сенсорная нейропатия, n (%)	832 (92,4)
• диабетическая ретинопатия, n (%)	602 (66,9)
Среднее значение HbA_{1c} , % (станд. откл., диапазон)	8,3 (1,4; 4,2—15,0)

Подавляющее большинство пациентов были старше 50 лет (90%). 419 (42%) пациентов получали инсулинотерапию 5 и более лет. Средний уровень HbA_{1c} составил 8,3% и был сходным у пациентов в разных регионах. В программу включали пациентов без гипогликемии и с разными её формами. Информацию о наличии гипогликемии за прошедший месяц получали на основании данных дневников самоконтроля пациентов (~86% пациентов вели дневники) и последних результатов анализов крови. У 631 (63,1%) больных зарегистрированы эпизоды гипогликемии; из них у 375 (37,5%) были легкие эпизоды, у 26 (2,6%) больных — тяжёлые, у 210 (21%) больных — ночные, у 20 (2%) человек — и тяжёлые (дневные), и ночные эпизоды гипогликемии.

Обследовали больных однократно при очередном плановом визите к эндокринологу: врачи регистрировали социо-демографическую и клиническую информацию; пациенты заполняли общий опросник качества жизни SF-36. Анализировали данные по следующим шкалам опросника SF-36: ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность, СФ — социальное функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психическое здоровье. На основании шкал опросника SF-36 методом интегральных профилей определяли интегральный показатель (ИП) качества жизни. ИП качества жизни выражали в условных единицах от 0 до 1. Для определения степени снижения ИП качества жизни больного проводили

сравнение значения ИП качества жизни каждого пациента со средним значением ИП качества жизни в группе условно-здоровых респондентов соответствующего пола и возраста (нИП). Выделяли следующие градации снижения ИП качества жизни: отсутствие снижения (нет различий в значении ИП больного и нИП); незначительное (снижение ИП качества жизни <25% от нИП); умеренное (снижение ИП качества жизни 25—50% от нИП); значительное (снижение ИП качества жизни 51—75% от нИП); критическое (снижение ИП качества жизни >75% от нИП) [7].

Индекс полезности для здоровья Ut при разных формах гипогликемии определяли с помощью опросника SF-6D на основании данных SF-36. Опросник SF-6D был разработан на базе SF-36v2 специально для решения задач фармакоэкономического анализа [26]. Опросник состоит из 11 вопросов опросника SF-36 v2, формирующих 6 шкал: физическое функционирование, ролевое участие, социальное функционирование, боль, психическое здоровье, жизнеспособность. Значения шкал опросника SF-6D пересчитывают в индекс по алгоритму, разработанному авторами, с использованием нормативных показателей Великобритании [27]. Проведенные в других странах исследования показали пригодность использования алгоритма расчета SF-6D на основании данных SF-36 с использованием процедуры шкалирования, которая предложена авторами и в которой применены нормативные показатели Великобритании [28, 29].

Статистический анализ. Данные представлены в виде количества наблюдений в группе, среднего арифметического значения. Для характеристики распределения проведен анализ данных с использованием тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Выбор критерия проверки статистической значимости различий между анализируемыми показателями основывался на характере распределения данных. Оценку статистической значимости при сравнении групп с учетом влияния определенных факторов на показатели качества жизни использовали группу методов «общие линейные модели». Клинически значимые различия определяли на основании величины эффекта (effect size, ES) — разности между средними показателями в группах, деленной на стандартное отклонение. Использовали следующие градации величины эффекта: 0—<0,2 — нет эффекта; 0,2—<0,5 — малый эффект; 0,5—<0,8 — средний эффект; $\geq 0,8$ — большой эффект.

Средний индекс полезности для каждой группы рассчитывали с учетом пола, возраста, сопутствующих заболеваний, поздних осложнений, гликированного гемоглобина (группа методов «общие линейные модели»).

Все тесты были двусторонними, уровень статистической значимости $p > 0,05$. Статистическая мощность критериев не менее 0,80. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения: Statistica 10.0.

Этические вопросы. Исследование выполнено в соответствии с требованиями GCP. Исследование одобрено Этическим комитетом Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова (19 сентября 2012 г., протокол заседания №66). Подписанные бланки согласия больного на сбор данных о состоянии его здоровья (информированное согласие пациента на участие в исследовании) хранятся в исследовательском учреждении (РОО «Международный центр исследования качества жизни», Санкт-Петербург).

Результаты и обсуждение

Показатели качества жизни у больных СД-2 при разных формах гипогликемии

На рис. 1 представлены средние показатели качества жизни у больных СД-2 без гипогликемии и с разными формами гипогликемии.

Из рис. 1 видно, что показатели качества жизни у пациентов с гипогликемией ниже, чем у пациентов, не испытывавших за последний месяц гипогликемии. Значение ИП качества жизни у больных СД-2 при отсутствии за последний месяц эпизодов гипогликемии составило 0,30. Самые низкие показатели качества жизни в группе пациентов с эпизодами тяжелой и ночной гипогликемии. ИП качества жизни в данной группе составляет 0,11. Показатели качества жизни у пациентов с эпизодами только легкой гипогликемии выше, чем в других группах; ИП качества жизни в этой группе — 0,27. ИП качества жизни у па-

циентов с эпизодами тяжелой гипогликемии — 0,20; у пациентов с эпизодами ночной гипогликемии — 0,24. У пациентов с эпизодами тяжелой и ночной гипогликемии показатели статистически значимо ниже по всем шкалам опросника: ФФ, РФФ ($p=0,01$), Б, ОЗ, Ж, РЭФ ($p<0,001$), СФ, ПЗ ($p<0,05$), а также по ИП качества жизни ($p<0,001$), по сравнению с пациентами, испытывавшими легкие эпизоды гипогликемии; различия между группами клинически значимые средней силы или большие по величине эффекта, $ES=0,64-0,91$. Пациенты с тяжелыми эпизодами гипогликемии по большинству шкал опросника имели показатели качества жизни ниже, чем пациенты с легкими эпизодами гипогликемии: клинически значимые различия — по шкалам РФФ, Б, ОЗ, Ж, ПЗ и СФ (величина эффекта малой или средней силы, $ES=0,22-0,51$); статистически значимые различия — для шкалы ПЗ ($p=0,01$).

Для изучения влияния формы гипогликемии на качество жизни больных СД-2 был проведен многофакторный анализ. При анализе учитывали такие факторы как *наличие/отсутствие поздних осложнений, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний, пол и возраст* пациентов. Установлено, что форма гипогликемии оказывает значимое влияние на качество жизни больных СД-2. Статистически значимое влияние *формы гипогликемии* выявлено на большинстве шкал (за исключением ФФ) и на ИП качества жизни, $p<0,05$.

На рис. 2 представлено распределение больных при разных формах гипогликемии в зависимости от степени снижения ИП качества жизни.

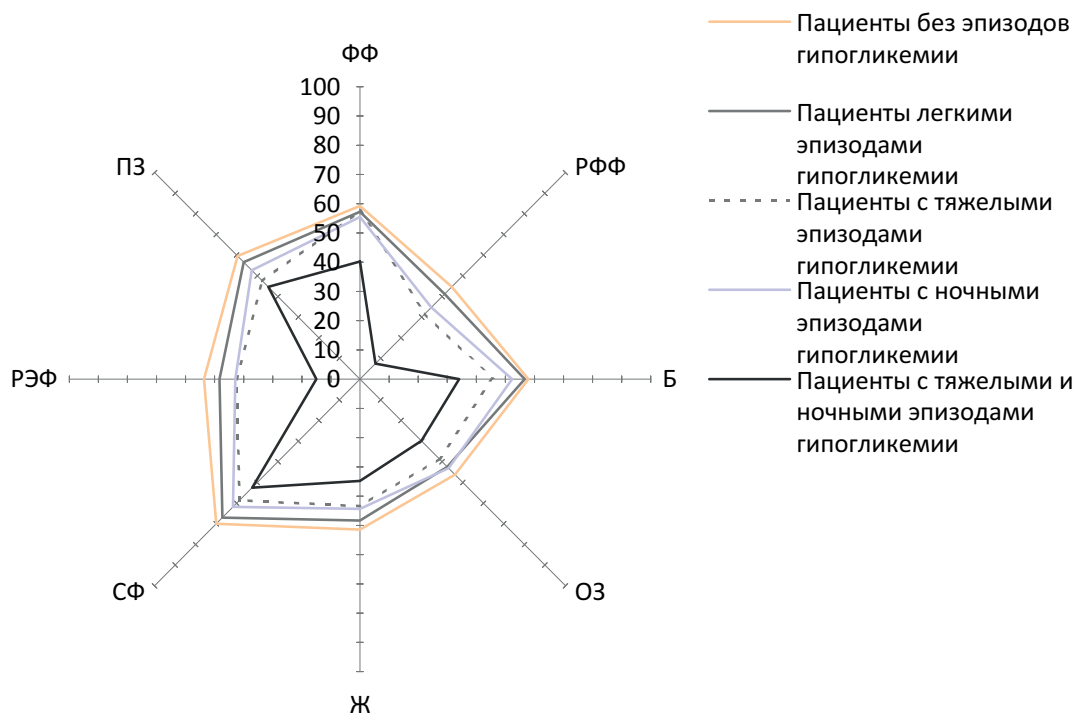


Рис. 1. Средние показатели качества жизни у больных СД-2 при разных формах гипогликемии

Выявлена статистически значимая связь между формой гипогликемии и степенью снижения ИП качества жизни ($p=0,001$). В группе больных с эпизодами тяжелой и ночной гипогликемии существенно больше доля пациентов с критическим и значительным снижением ИП качества жизни (75%) и меньше доля пациентов, не имеющих снижения ИП качества жизни (10%).

Таким образом, показатели качества жизни у больных СД-2, испытывавших эпизоды гипогликемии, ниже, чем у больных СД-2 без гипогликемии. Профиль качества жизни у больных, имеющих гипогликемию, характеризуется большей компрессией по сравнению с профилем качества жизни у больных без гипогликемии. Показатели качества жизни у пациентов с легкой гипогликемией и у пациентов, не испытывавших гипогликемии, отличались незначительно. Самые выраженные нарушения качества жизни зарегистрированы у больных, у которых имелись эпизоды тяжелой и ночной гипогликемии. Большинство больных, у которых были эпизоды тяжелой и ночной гипогликемии, имели критическое или значительное снижение ИП качества жизни

Индекс полезности для здоровья (Ut) у больных СД-2 при разных формах гипогликемии

Расчёт индекса полезности для здоровья Ut при разных формах гипогликемии и вычисление снижения индекса полезности (ΔUt , disutility) вследствие лёгкого, тяжёлого или ночного эпизода гипогликемии проводили по следующему алгоритму:

1. Для каждого пациента определяли индекс полезности Ut по опроснику SF-6D с помощью специально разработанной процедуры скоринга ответов опросника SF-36.

2. Из выборки 1000 пациентов были сформированы 4 группы больных:

- группа 1 — пациенты, не испытывающие за прошедший месяц гипогликемии
- группа 2 — пациенты, испытывавшие за прошедший месяц один эпизод легкой гипогликемии
- группа 3 — пациенты, испытывавшие за прошедший месяц один эпизод тяжелой гипогликемии
- группа 4 — пациенты, испытывавшие за прошедший месяц один эпизод ночной гипогликемии

3. Средний индекс полезности для каждой группы рассчитывали с учетом пола, возраста, сопутствующих заболеваний, поздних осложнений, гликированного гемоглобина (группа методов «общие линейные модели»).

4. Снижение индекса полезности (ΔUt) вследствие лёгкого эпизода гипогликемии определяли как разность средних индексов полезности групп 1 и 2, снижение индекса полезности (ΔUt) вследствие тяжёлого эпизода гипогликемии — разность средних индексов полезности групп 1 и 3, снижение индекса полезности (ΔUt) вследствие ночного эпизода гипогликемии — разность средних индексов полезности группы 1 и 4.

Средние значения индекса полезности в группах пациентов с разными формами гипогликемии и в

группе без гипогликемии представлены в табл.2.

Как видно из табл. 2, индекс полезности для группы больных СД-2 без эпизодов гипогликемии за прошедший месяц составляет 0,680. Для пациентов, испытывающих те или иные формы гипогликемии за прошедший месяц, индекс полезности был ниже и варьировал от 0,668 (группа 2) до 0,595 (группа 3). Самое низкое значение индекса полезности — в группе больных, испытывавших один эпизод тяжелой формы гипогликемии за прошедший месяц — 0,595.

Значения ΔUt вследствие эпизодов легкой, тяжелой и ночной гипогликемии даны в табл. 3.

Как видно из табл. 3, снижение индекса полезности ΔUt вследствие эпизода лёгкой гипогликемии составляет 0,012. Это свидетельствует о том, что при наличии у пациента одного эпизода легкой гипогликемии за прошедший месяц индекс полезности для здоровья снижается на 0,012. Снижение индекса полезности ΔUt вследствие эпизода тяжёлой гипогликемии — 0,085, что указывает на то, что при наличии у пациента одного эпизода тяжёлой гипогликемии за прошедший месяц индекс полезности для здоровья снижается на 0,085. Снижение индекса полезности ΔUt вследствие эпизода ночной гипогликемии составляет 0,023 и говорит о том, что при наличии у пациента одного эпизода ночной гипогликемии за прошедший месяц индекс полезности снижается на 0,023.

Таким образом, получены значения индекса полезности у больных СД-2 на фоне инсулинотерапии, не имеющих эпизодов гипогликемии и при разных формах гипогликемии, а также рассчитаны величины их снижения вследствие эпизодов легкой, тяжёлой и ночной гипогликемии.

Выводы

— Наличие гипогликемии является серьезной проблемой для больных СД-2, получающих инсулинотерапию. Показатели качества жизни у больных СД-2, испытывавших эпизоды гипогликемии, ниже, чем у больных СД-2 без гипогликемии. Профиль качества жизни у больных, имеющих гипогликемии, характеризуется большей компрессией по сравнению с профилем качества жизни у больных без гипогликемии. На показатели качества жизни оказывает влияние форма гипогликемии. Показатели качества жизни у пациентов с легкой гипогликемией и у пациентов, не испытывавших гипогликемии, отличаются незначительно. Самые выраженные нарушения качества жизни зарегистрированы у больных, у которых имелись эпизоды тяжелой и ночной гипогликемии — в этой группе больных обнаружено существенное снижение физического, психологического и социального функционирования; большинство больных данной группы имели критическое или значительное снижение ИП качества жизни. У пациентов с тяжелой гипогликемией показатели ролевого физического функционирования, боли,

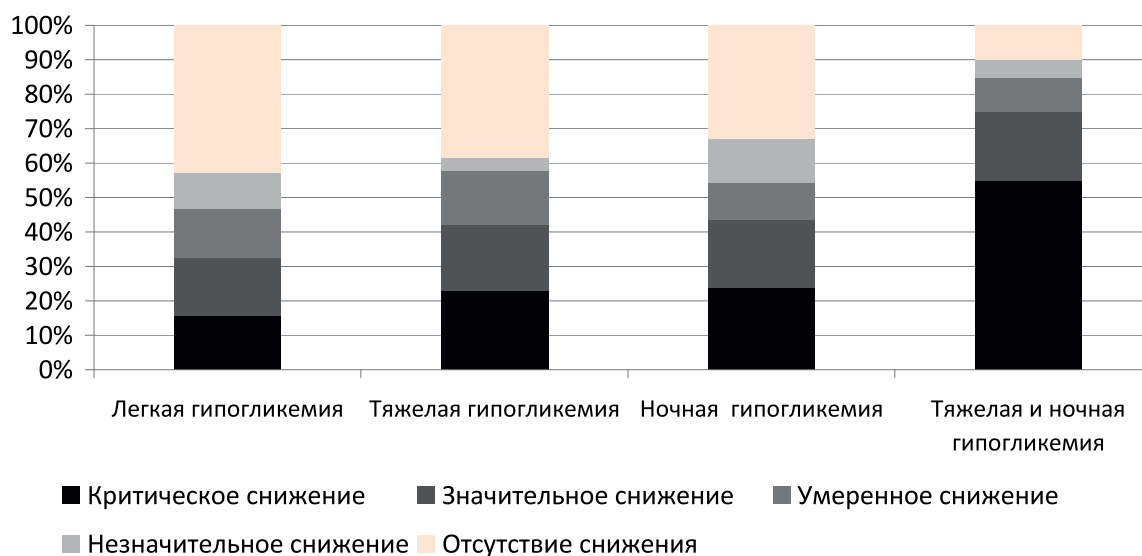


Рис. 2. Распределение больных СД-2 при разных формах гипогликемии в зависимости от степени снижения ИП качества жизни

Таблица 2

Средние значения индекса полезности в группах

№ группы	Наименование группы	n	Ut
1	Пациенты, не испытывавшие гипогликемии за прошедший месяц	108	0,680
2	Пациенты, испытывавшие один эпизод легкой гипогликемии за прошедший месяц	135	0,668
3	Пациенты, испытывавшие один эпизод тяжелой гипогликемии за прошедший месяц	18	0,595
4	Пациенты, испытывавшие один эпизод ночной гипогликемии за прошедший месяц	32	0,657

Таблица 3

Снижение индекса полезности (ΔUt) вследствие эпизодов легкой, тяжелой и ночной гипогликемии

Событие	ΔUt
Эпизод лёгкой гипогликемии	0,012
Эпизод тяжёлой гипогликемии	0,085
Эпизод ночной гипогликемии	0,023

общего здоровья, жизнеспособности, психического здоровья и социального функционирования значимо ниже, чем у пациентов с легкой гипогликемией.

— На основании данных реальной клинической практики у больных СД-2, получающих инсулинотерапию, получены значения индекса полезности для здоровья Ut при отсутствии гипогликемии и при разных формах гипогликемии. Индекс полезности у больных СД-2 без эпизодов гипогликемии за прошедший месяц выше, чем у больных, имеющих гипогликемии, и составляет 0,680. В группе больных, испытывавших эпизоды тяжелой формы гипогликемии, определено самое низкое значение индекса полезности, которое составило 0,595.

— Полученные значения индекса полезности Ut у больных СД-2 при разных формах гипогликемии на фоне инсулинотерапии могут быть использованы в фармакоэкономическом анализе для расчёта QALY. Данные значения полезности для здоровья получены в

рамках проспективного исследования качества жизни больных с разными формами гипогликемии и могут быть использованы для более точного и корректного определения QALY при разных формах гипогликемии и расчета снижения QALY за счет гипогликемии. Кроме того, еще одним важным преимуществом настоящей работы является получение данных в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. Таким образом, значения полезности для здоровья получены для популяции больных в рамках исследования в стране, в которой в дальнейшем будут проведены фармакоэкономические расчёты.

Конфликт интересов

В анализе использованы данные, полученные в рамках программы, выполненной при поддержке компании «НовоНордиск», однако это не оказало влияния на результаты исследования.

Литература

1. *Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care.* 2012; 35(6): 1364—1379.
2. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа (клинические рекомендации). *Сахарный диабет.* 2010; 5: 9—16.
3. *Колбин А.С.* Фармакоэкономика базально-болюсной инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. *Практическая фармакоэкономика. Эндокринология (научный сборник)* Под ред. Р.У. Хабриева. 2011, ООО Издательство «Р-Врач»: 67—75.
4. *Майоров А.Ю., Мельникова О.Г.* Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2010;(3):46—50.
5. *Davis R.E., Morrissey M., Peters J.R. et al.* Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(9):1477—1483.
6. *Henderson J.N., Allen K.V., Deary I.J. et al.* Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med.* 2003;20(12):1016—1021.
7. *Новик А.А., Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине (3-е изд., перераб. и дополненное), под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: РАЕН, 2012.
8. *Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М.* QALY: история, методология и будущее метода. *Фармакоэкономика.* 2010; 3 (1): 7—11.
9. *Methods for the Analysis of Costs and Cost-Effectiveness in Randomized Studies* [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ispor.org/OpenSourceIndex/cached/www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/costgrnt.PDF> (дата обращения: 01.06.2012).
10. *National Institute for Health and Clinical Excellence.* Available from: www.nice.org.uk. [Accessed March 7, 2010]
11. *Dawson D., Gravelle H., O'Mahony M., et al.* Developing new approaches to measuring NHS outputs and productivity. Summary report// CHE Research Paper 6. York, UK: Center for Health Economics, The University of York.
12. *Weinstein M.C., Torrance G., McGuire A., et al.* QALY: The basics. *Value in Health.* 2009;12: 5—9.
13. *Mehrez A., Gafni A.* Quality-adjusted life years, utility theory, and healthy-years equivalents. *Med Decis Making.* 1989;9: 142—149.
14. *American College of Physicians.* Information on cost-effectiveness: an essential product of a national comparative effectiveness program. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 956—961.
15. *Erik Nord.* The Person Trade-Off Approach to Valuing Health Care Programs, 1994.
16. *Kaplan, Robert M.* Utility assessment for estimating quality-adjusted life years. *Valuing health care: Costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies.* 1995; 31—60. Retrieved 2014-05-06.
17. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.* Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 3rd. ed. Ottawa: The Agency; 2006. Available: >http://www.cadth.ca/media/pdf/186_EconomicGuidelines_e.pdf<< (accessed 2007 Feb 9).
18. *Sullivan P.W., Ghushchyan V.* Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006; 26(4): 410—420.
19. *Fanshel S., Bush J.W.* A health status index and its application to health service outcomes. *Oper Res.* 1970;18:1021—1066.
20. *Brazier J., Usherwood T., Harper R., Thomas K.* Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol.* 1998, 58: 1115—28.
21. *Новик А.А., Ионова Т.И., Гандек Б. и др.* Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга. *Пробл. стандартизации в здравоохранении.* 2001. № 4: 22—31.
22. *Clarke P., Gray A., Holman R.* Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002; 22(4): 340—349.
23. *Colquitt J.L., Green C., Sidhu M.K. et al.* Clinical and cost effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. London (UK): National Institute of Clinical Excellence (NICE); 2002. Available: ><http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=38421><< (accessed 2006 Sep 19).
24. *Colquitt J.L., Green C., Sidhu M.K. et al.* Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess (Winch Eng)* 2004; 8(43).
25. *Sullivan P.W., Lawrence W.F., Ghushchyan V.* A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care.* 2005; 43(7): 736—749.
26. *Brazier J., Roberts J., Deverill M.* The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002, 21: 271—292.
27. *Brazier J.E., Roberts J.* The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12. *Med Care.* 2004, 42: 851—859.
28. *Ferreira L.N., Ferreira P.L., Pereira L.N., Brazier J.* An application of the SF-6D to create health values in Portuguese working age adults. *J of Med Economics* 2008, 11: 215—233.
29. *Cruz L.N., Camey S.A., Hoffman J.F., Rowen D.* Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. *Value in Health.* 2011, 14: 108—114.