

## ВЛИЯНИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ахмедова Э. Б., Марданов Б. У., Мамедов М. Н.

**Цель.** Изучение качества жизни и клинико-лабораторных показателей у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материал и методы.** Включены 67 больных обоих полов, в возрасте 39-69 лет. Все больные были распределены на 3 группы: пациенты с ИБС (I гр, n=21, средним возрастом 55,4±6,8 лет, муж/жен 16/5), с ИБС и СД 2 типа (II гр, n=21, 58,8±8,9 лет, муж/жен 18/6), и ИБС с ХОБЛ (III гр, n=22, 59,2±5,2 лет, муж/жен 16/6). Оценивались клинико-anamnestические, биохимические и показатели гемодинамики, а также изучалось качество жизни (КЖ) больных с помощью международного опросника EQ-5D.

**Результаты.** В группе больных ИБС с или без СД частота отмечалась высокая частота ожирения, тогда как в группе ХОБЛ средние показатели индекса массы тела (ИМТ) оказались ниже 29 кг/м<sup>2</sup>. По данным опросника EQ-5D снижение качества жизни больных с ИБС и СД, в основном, было обусловлено такими пунктами как "дискомфорт", "повседневная деятельность" и "тревога/депрессия". У больных ИБС и сопутствующей ХОБЛ максимальное количество баллов набиралось по пунктам, отвечающим за "подвижность", "тревогу/депрессию". При отсутствии явной дилатации полости левого желудочка (ЛЖ), у пациентов II и III групп отмечены сравнительно низкие значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ сравнительно больных с изолированной ИБС. Также у больных с ХОБЛ и ИБС выявлены признаки перегрузки левого предсердия (ЛП), а также доплерографические признаки легочной гипертензии. Сочетание ИБС с СД сопровождалось повышением плазменных концентраций мочевины, а также более выраженной дислипидемией.

**Заключение.** Сопутствующие СД и ХОБЛ способствуют ухудшению показателей больных ИБС, характеризующиеся снижением качества жизни больных, повышением плазменных концентраций мочевины, а также более выраженной дислипидемией.

Российский кардиологический журнал 2017, 9 (149): 55–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-55-59>

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет, коморбидность.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия.

Ахмедова Э. Б.\* — м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sun7-85@mail.ru

HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДН — дыхательная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОХ — общий холестерин, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 22.05.2017

Рецензия получена 24.05.2017

Принята к публикации 31.05.2017

## INFLUENCE OF SOMATIC COMORBIDITY ON THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE

Akhmedova E. B., Mardanov B. U., Mamedov M. N.

**Aim.** To assess the life quality and clinical-laboratory parameters of the stable coronary heart disease (CHD) patients comorbid with diabetes type 2 (DM) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods.** Totally, 67 patients included, age 39-69 y.o. All patients were selected to 3 groups: CHD (group 1, n=21, mean age 55,4±6,8 y.o., males/females 16/5), CHD and DM (group 2, n=21, 58,8±8,9 y.o., M/F 18/6), and CHD and COPD (group 3, n=22, 59,2±5,2 y.o., M/F 16/6). Clinical and anamnestic, as biochemical and hemodynamic parameters were evaluated, and the life quality with EQ-5D score.

**Results.** In the CHD group with or none DM there was high rate of obesity, but in COPD group mean body mass index was lower than 29 kg/m<sup>2</sup>. By EQ-5D, life quality decrease in CHD and DM, at most was determined by the units as "dyscomfort", "everyday activities" and "anxiety/depression". In CHD patients with comorbid COPD maximum was collected in the points related to "mobility", "anxiety/depression". In the absence of significant dilation of the left ventricle (LV), in the patients of groups 2 and 3 there were relatively low values of ejection fraction (EF)

comparing to CHD only patients. Also, in COPD and CHD patients there were signs of the left atrium overload, as the Doppler signs of pulmonary hypertension. Comorbidity of CHD and DM was followed by increased plasma urea and more significant dyslipidemia.

**Conclusion.** Comorbid DM and COPD contribute on the worsening of CHD patients parameters with following decline in life quality, increased plasma urea and more significant dyslipidemia.

Russ J Cardiol 2017, 9 (149): 55–59

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-55-59>

**Key words:** coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, comorbidity.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Начиная с 50-х годов XX века в странах с высоким и средним уровнем жизни произошло принципиальное изменение структуры смертности — на первое место вышли хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) [1, 2]. Наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), онкологические заболевания, СД и хронические бронхолегочные заболевания. В России на долю ХНИЗ приходится 84% от всей смертности взрослого населения, а ССЗ среди них занимают 49,9% [3]. При этом, в более чем половине случаев причиной смерти явились различные клинические формы ИБС [4]. Помимо указанного, в мире с каждым годом растет распространенность и заболеваемость СД. Так, в 2014г насчитывалось порядка 387 млн больных СД, что составляло 8,3% взрослого населения [5]. Доказано, что риск развития летального исхода у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа увеличивается в 2-4 раза, особенно, после перенесенного инфаркта миокарда [6].

Особую группу составляют пациенты с ИБС и сопутствующей ХОБЛ. Согласно популяционным данным, у больных ИБС и ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается в 2-3 раза [7]. При этом, в ряде исследований доказано, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ являются не дыхательные нарушения, а осложнения коронарной недостаточности [8]. По результатам регистра ПРОГНОЗ ИБС, относительный риск развития смерти у лиц с ИБС наличие СД повышало в 1,7 раз, а сочетание с хроническими заболеваниями легких — в 1,4 раза [9].

В последнее время в реальной клинической практике широко обсуждается концепция коморбидности соматических заболеваний. Было продемонстрировано, что в 60-70% случаев выявляется два и более соматических заболеваний у одного и того же пациента. В некоторых случаях между ними имеются патогенетические, причинно-следственные связи. В совокупности они значительно ухудшают качество и продолжительность жизни пациентов, повышая риск смерти [10].

Своевременное выявление и коррекция основных факторов риска ХНИЗ, а также особенностей соматических заболеваний у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, в частности, у пациентов с ИБС, может значительно снизить потерю трудоспособности и смертность среди взрослого населения.

Таким образом, целью нашего исследования явилось сравнительное изучение качества жизни и широкого спектра клинико-лабораторных показателей у больных стабильной ИБС в сочетании с СД 2 типа и ХОБЛ.

### Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 67 больных со стабильной ИБС — стенокардией напряжения функционального класса (ФК) I-III и постинфарктным кардиосклерозом, в том числе в комбинации с ХОБЛ или СД 2 типа, в возрасте 39-69 лет, обоих полов, госпитализированных в 2015г в кардиологические отделения ФГБУ ГНИЦПМ.

Критериями исключения являлись нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-IV ФК по NYHA, состояния кетоацидоза, тяжелое течение ХОБЛ с дыхательной недостаточностью (ДН) III ст., тяжелая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, коллагенозы, заболевания крови, злоупотребление алкоголем.

С целью изучения вклада коморбидности в течение ИБС все больные были распределены по 3 группам.

Пациенты с ИБС и без какой-либо сопутствующей патологии составили первую (n=21, средним возрастом 55,4±6,8 лет, муж/жен 16/5), с ИБС и СД 2 типа — вторую (n=21, средним возрастом 58,8±8,9 лет, муж/жен 18/6), и ИБС с ХОБЛ — третью группу (n=22, средним возрастом 59,2±5,2 лет, муж/жен 16/6) (табл. 1, 2).

Наряду с изучением исходных клинико-анамнестических показателей всем пациентам проводилось определение ЧСС в покое и ЭКГ в 12 стандартных отведениях (Schiller, Швейцария). Измерение АД проводилось аускультативным методом по Н.С. Короткову с использованием V тона для определения диастолического АД.

Для изучения параметров внутрисердечной гемодинамики и определения инотропной функции левого желудочка (ЛЖ) всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование трансторакальным доступом с помощью УЗ-аппарата IE-33 (“Philips”, Нидерланды).

Для проведения биохимического исследования крови отбор анализов осуществлялся утром натощак. Образцы крови объемом 10мл после экспозиции

Таблица 1

Демографические показатели обследованных пациентов

Показатель	I группа, ИБС	II группа, ИБС+СД тип 2	III группа ИБС+ХНЗЛ	p <sub>1,2</sub>	p <sub>1,3</sub>
N	21	24	22		
Возраст, лет	55,4±6,8	58,8±8,8	59,2±5,2	н/д	<0,05
Мужчин, n	16	18	16	н/д	н/д
Женщин, n	5	6	6	н/д	н/д

Таблица 2

## Факторы риска и показатели качества жизни

Показатель	I группа, ИБС	II группа, ИБС+СД тип 2	III группа ИБС+ХНЗЛ	$P_{1,2}$	$P_{1,3}$
Отягощенная наследственность, n	13	18	9	<0,05	н/д
Курение, n	9	14	17	н/д	<0,01
— женщин, n	3	5	8		
— мужчин, n	6	9	9		
ПМС, n	4	5	5	н/д	н/д
ИМТ	31,2±3,9	36,5±6,2	28,6±4,8	<0,001	н/д
ПИКС, n	3	4	3	н/д	н/д
Шкала качества жизни EQ, баллов	1,12±0,56	2,43±1,01	1,83±0,67	<0,001	<0,01

**Примечание:**  $p_{1,2}$  — достоверность значений при сравнении I и II групп,  $p_{1,3}$  — достоверность значений при сравнении I и III групп, н/д — недостоверная разница межгрупповых показателей.

**Сокращения:** ПМС — постменопаузальный синдром, ИМТ — индекс массы тела, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

в течение 15 мин подвергали центрифугированию при 3000 об<sup>-1</sup> для отделения сыворотки и проведения исследований на биохимическом автоанализаторе “Sapphire 400” (Япония). Определялись концентрации мочевины, креатинина, а также показатели липидного спектра. Уровни гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) — измерялись с помощью метода иммунотурбидиметрического теста по конечной точке.

Для изучения качества жизни больных оценивались психометрические и физические свойства с помощью международного опросника качества жизни EQ-5D. Использованный опросник состоит из двух частей: первая часть представлена как индекс здоровья, вторая часть имеет визуально-аналоговую шкалу — “термометр здоровья”, который оценивается от 0 до 100 баллов или миллиметров [11]. Опросники заполнялись самостоятельно пациентами в присутствии врача во время плановых визитов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических (M) значений и стандартного отклонения средней (SD). Значимость различий определяли согласно и с использованием непараметрического критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего — Манна-Уитни. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Значимость различий качественных показателей определялась с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Сравнительный анализ изучаемых параметров проводился попарно между группами с ИБС, ИБС с СД и ИБС с ХОБЛ с соответствующим вычислением  $p$ .

### Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам, наследственный фактор при сборе анамнеза четко прослеживался более чем у половины исследуемых пациентов с ИБС. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе

больных с сопутствующим СД 2 типа практически у 75% среди родственников первой линии имелись случаи ИБС либо СД. Также обращает внимание факт, что больные I и II групп характеризовались наличием избыточного веса, который по значениям индекса массы тела (ИМТ) характеризовался как ожирение I степени. В сравнительном аспекте отмечена достоверная разница данного показателя между больными I и II групп. У больных ХОБЛ средние показатели ИМТ оказались ниже 29 кг/м<sup>2</sup>.

Согласно международному исследованию DYSIS II, среди больных стабильной ИБС 37,8% страдали ожирением [12]. По данным Испанского исследования DIETRIC, у 80% пациентов с СД 2 типа с ИБС имелось ожирение [13].

В обследованной нами когорте больных выявлена высокая частота курения. Так, данной хронической интоксикации были подвержены 77% больных с ИБС и ХОБЛ, превышая количество подобных пациентов I группы практически в 2 раза ( $p < 0,01$ ).

Оценка результатов анкетирования по EQ-5 продемонстрировала, что больные с ИБС и коморбидными состояниями характеризовались более выраженным ограничением показателей качества жизни по сравнению с больными изолированной ИБС. Так, среднее количество баллов у больных I группы оказалось ниже аналогичной суммы в группах пациентов с ИБС и СД, а также ИБС и ХОБЛ на 84% и 63%, соответственно (оба  $p < 0,01$ ). При детальном изучении составляющих опросника выявлено, что снижение качества жизни больных с ИБС и СД, в основном, было обусловлено такими пунктами, как “дискомфорт”, “повседневная деятельность” и “тревога/депрессия”. У больных же с сопутствующей ХОБЛ максимальное количество баллов набиралось по пунктам, отвечающим за “подвижность”, “тревогу/депрессию”. Прикладная ценность и достоверность опросника EQ-5D для изучения качества жизни именно больных с ХОБЛ была доказана сравнительно

Таблица 3

Гемодинамические и лабораторные показатели больных сравнимых групп

Показатель	I группа, ИБС	II группа, ИБС+СД тип 2	III группа ИБС+ХНЗЛ	P <sub>1,2</sub>	P <sub>1,3</sub>
Систолическое АД, мм рт.ст.	126,5±14,6	130,9±16,2	130,8±16,4	н/д	н/д
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82±6,3	80±6,9	79,3±7,2	н/д	н/д
ЧСС, уд./мин	66,3±6,7	66,9±9,6	77,5±7	н/д	<0,01
тМЖП, мм	9,4±1,5	10±1,9	9,3±0,9	н/д	н/д
тЗСЛЖ, мм	9,6±1,2	10,7±2,6	9,8±0,9	н/д	н/д
КДР ЛЖ, мм	54,5±5,2	56,4±9,3	53,2±8,9	н/д	н/д
ФВ ЛЖ, %	62,3±5,9	54,9±12,7	54,1±14,5	<0,05	<0,05
ЛП, мм	36,4±4,03	36,5±3,8	42,7±4,5	н/д	<0,05
СДЛА, мм рт.ст.	23,8±4,4	26,6±2,9	34,5±4,7	н/д	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,1±0,54	8±2,9	5,6±0,9	<0,05	н/д
HbA <sub>1c</sub> , %	5,5±0,92	8,5±2	5,9±0,84	<0,001	н/д
Мочевина, мкмоль/л	5,5±1,9	6,7±1,9	6,5±3,1	<0,05	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	93±12	100±17,6	91,3±14	н/д	н/д
ОХ, ммоль/л	5,6±2,3	6,5±0,9	6,14±1,7	<0,01	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,6±1	3,8±0,95	3,2±1,6	<0,01	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,6±0,52	2,9±0,75	1,2±0,3	<0,001	н/д

**Примечание:** н/д — недостоверная разница показателей при межгрупповом сравнении.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, тМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, тЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, ФВ — фракция выброса, ЛП — левое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, ОХ — общий холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.

недавно по результатам 2 исследований с включением порядка 1000 амбулаторных пациентов со стабильным течением заболевания. Авторы заключают, что данный опросник полностью соответствует цели изучения прогноза больных с ХОБЛ, отличается удобством и может применяться в качестве оценки фармакоэкономической эффективности клинических исследований [14].

Средние значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) у больных сравнимых групп, находясь в диапазоне нормальных значений оказались сопоставимы (табл. 3). Достоверные различия выявлены в показателях частоты сердечных сокращений (ЧСС) между больными с изолированной ИБС и ИБС с ХОБЛ, где у последних средний показатель ЧСС в покое значимо превышал таковой в I группе на 16,6% (p<0,01).

Эхокардиографическое исследование выявило следующие изменения морфо-функциональных показателей больных сравнимых групп. Так, при отсутствии явной дилатации полости левого желудочка, у пациентов II и III групп отмечены сравнительно низкие значения ФВ ЛЖ относительно больных с изолированной ИБС. Данный факт представляется интересным, так как количество больных с постинфарктным кардиосклерозом во всех группах было незначительным и сопоставимым.

У больных с ХОБЛ и ИБС выявлены признаки перегрузки ЛП, линейные размеры которого превы-

шали 42 мм. Также пациенты III группы ожидаемо характеризовались наличием доплерографических признаков легочной гипертензии. Средние значения систолического АД в легочной артерии больных III группы значимо превышали аналогичный показатель больных I и II групп на 43% и 31%, соответственно.

Лабораторное обследование пациентов включало определение гликемического, липидного профиля, а также концентрации мочевины и креатинина плазмы — как показателей функции почек (табл. 3). Так, достоверно более высокие показатели мочевины плазмы зарегистрированы как у больных с ИБС и СД, так и в случае ХОБЛ относительно пациентов с ИБС без коморбидности.

Также отмечена и более выраженная дислипидемия в группах больных ИБС с коморбидностью. Так, если среди больных ИБС и СД закономерно была выявлена гипертриглицеридемия, а также увеличение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), средние значения которых превышали аналогичные показатели I группы на 78% и 46%, соответственно (p<0,01). В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) было показано, что у больных ИБС и СД была повышена концентрация в крови триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и ЛПНП [15].

**Заключение**

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют определенные особенности

течения стабильной ИБС при сопутствующих СД и ХОБЛ, характеризующиеся, в том числе, снижением качества жизни больных. Последнее было обусловлено ограничением повседневной деятельности и выраженностью тревоги и депрессии. Выяв-

ленные изменения сопровождались повышением плазменных концентраций мочевины, более выраженной дислипидемией, а также дисфункцией левого желудочка у больных ИБС и коморбидными состояниями.

### Литература

1. Boytsov SA, Chuchalin AG. Prophylaxis of chronic non-infectious diseases. Recommendation. 2013; 6-7. Russian (Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. 2013; 6-7. <http://www.zdravpovgorod.ru/np-includes/upload/2014/03/12/4378.pdf>).
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control with them. Ed.: Mendis S, Puska P, Norrving B. World Health Organization, Geneva, 2013; 6-7.
3. Oganov RG. Vascular comorbidity: a common approach to prevention and treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015; 11 (1): 4-7. Russian (Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(1): 4-7).
4. Demographic Yearbook of Russia 2014. Moscow: Rosstat; 2015. Russian (Демографический ежегодник России 2014. Москва: Росстат; 2015).
5. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition, 2014 update. Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
6. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006 Jan 14; 332 (7533): 73-8.
7. Man SF, Leipsic JA, Man JP, Sin DD. Is atherosclerotic heart disease in COPD a distinct phenotype? Chest 2011; 140 (3): 569-71.
8. Zhang J, Rutten FH, Cramer MJ, et al. The importance of cardiovascular disease for mortality in patients with COPD: a prognostic cohort study. Fam Pract 2011; 28 (5): 474-81.
9. Tolpygina SN, Martsevich SY, Deev AD. The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the PROGNOSIS register. Ration Pharmacother Cardiol 2015; 11 (6): 571-6. Russian (Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра "ПРОГНОЗ ИБС". Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11 (6): 571-6).
10. Zhang M, Holman CD, Price SD, et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. BMJ. 2009; 338: a2752.
11. Amirjanova VN, Erdes S. Validation of the Russian version of the general questionnaire EuroQol 5D (EQ-5D). Scientific and practical rheumatology. 2007; 3: 69-75. Russian (Амирджанова В.Н., Эрдес Ш. Валидация русской версии общего опросника EuroQol 5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007; 3: 69-75).
12. Ferrières J, Rouyer MV, Lautsch D, et al. Dyslipidemia International Study (DYSIS) II France Study Group. Suboptimal achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in French patients with coronary heart disease. Contemporary data from the DYSIS II ACS/CHD study. Arch Cardiovasc Dis. 2017 Mar; 110 (3): 167-78.
13. Rodríguez Padial L, Maicas Bellido C, Alcalá López J, et al. Limited application of prevention measures in patients with diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease in Spain. DIETRIC study. Rev Clin Esp. 2005 Jan; 205 (1): 14-8.
14. Nolan CM, Longworth L, Lord J, et al. The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference. Thorax. 2016; 71 (6): 493-50.
15. Stamler J, Neaton JD, Cohen JD, et al. MRFIT Research Group. Multiple risk factor intervention trial revisited: a new perspective based on nonfatal and fatal composite endpoints, coronary and cardiovascular, during the trial. J Am Heart Assoc. 2012 Oct; 1 (5).