

АТОРВАСТАТИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ И ПУЛЬМОНАЛЬНЫЙ РИСК

Шолкова М. В., Доценко Э. А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Бронхиальная астма (далее — БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (далее — ХОБЛ) характеризуются высокой коморбидностью с сердечно-сосудистой патологией. Аторвастатин широко применяется для первичной и вторичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом. В работе оценивали влияние аторвастатина на сердечно-сосудистый и пульмональный риски у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: аторвастатин, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, сердечно-сосудистый риск SCORE, пульмонологический риск BODE.

Введение. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких являются самыми распространенными хроническими заболеваниями легких. Они характеризуются высокой степенью коморбидности с сердечно-сосудистой патологией. Более 45 % пациентов с ХОБЛ имеют гиперлипидемию и около 30 % страдают ишемической болезнью сердца (далее — ИБС) [1]. У таких пациентов более высокий кардиоваскулярный риск: как БА, так и ХОБЛ повышают относительный риск развития инфаркта миокарда в 1,5–2 раза [2, 3]. Коморбидные состояния при ХОБЛ существенно влияют на качество и продолжительность жизни пациентов, уменьшая вероятность полноценного контроля заболевания.

Риск смерти от сердечно-сосудистой патологии оценивается по широко распространенной шкале SCORE, которая включает такие показатели, как возраст, пол, статус курения, уровень систолического артериального давления (далее — САД) и общего холестерина (далее — ОХС) [4]. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (далее — ХС-ЛПВП) учитывается по дополнительным таблицам. Расчет

риска смерти от пульмонологической патологии по шкале BODE менее распространен в нашей стране. Она учитывает такие показатели, как индекс массы тела (далее — ИМТ), объем форсированного выдоха за первую секунду форсированного выдоха (далее — ОФВ1), уровень одышки по тесту mMRC (Medical Research Council scale) и результаты теста 6-минутной ходьбы (далее — ШМТ). Минимальный уровень риска — 0 баллов, максимальный — 10 баллов, риск смерти возрастает с каждым набранным баллом [5].

Аторвастатин является одним из самых распространенных лекарственных средств в мире, широко применяется для первичной и вторичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом. Однако влияние аторвастатина на состояние бронхолегочного аппарата и риск смерти от пульмонологической патологии остается неизвестным.

Цель работы — оценка влияния аторвастатина на сердечно-сосудистый и бронхопульмональный риск у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клиники. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. В исследование включались пациенты с БА и/или ХОБЛ в сочетании с гиперлипидемией.

Критерии включения: возраст пациентов 40–65 лет; хроническая обструктивная болезнь легких и/или бронхиальная астма вне обострения; гиперлипидемия; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 40 или старше 65 лет; гиперчувствительность к препаратам группы статинов; хроническая сердечная недостаточность (далее — ХСН) IV класса по NYHA; хроническая болезнь почек (IV стадия и выше); печеночная недостаточность; острое сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения) на протяжении последних 6 мес.; декомпенсация других хронических заболеваний; регулярный прием статинов; иммуносупрессивная терапия.

В исследование включено 98 пациентов: 52 страдали ХОБЛ, 29 — бронхиальной астмой, у 17 диагностирован смешанный фенотип ХОБЛ-астма. Пациенты получали стандартную терапию астмы и ХОБЛ и случайным образом были разделены на две группы. В группе 1 (группа вмешательства) в дополнение к стандартной терапии назначался аторвастатин в дозе 20 мг/сут (РУП «Белмедпрепараты», РБ). В группе 2 (контроль) пациенты получали только стандартное лечение астмы и ХОБЛ. Наблюдение велось на протяжении 6 мес. с обследованием при включении (визит 1), затем через 4; 12 и 24 недели (визит 2; 3 и 4 соответственно).

Пациентам проводилось общеклиническое обследование, которое кроме физикального исследования включало самооценку выраженности симптомов заболевания по тест-опросникам: пациентам с ХОБЛ проводился САТ-тест (Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Assessment Test), пациентам с БА — АСТ-тест (Asthma Control Test), пациентам со смешанным фенотипом астма-ХОБЛ выполнялись оба теста [6, 7]. Все обследованные оценивали уровень одышки по тесту mMRC. Также определяли сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE [4] и риск смерти от хронической пульмонологической патологии по шкале BODE [5]. ОФВ1 исследовался на спирографе «MAC-1» (РБ). ШМТ проводился при первом и последнем визите.

У пациентов изучали липидный профиль (уровень ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, триглицеридов), однако с учетом требований расчета по шкале SCORE использовали ОХС. Биохимические исследования проводились на полуавтоматическом анализаторе «Clima MC-15» (Испания) с использованием биохимических наборов «Анализ Мед» (РБ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 10». При анализе данных с распределением, отличным от нормального, использовалась медиана (Me) и межквартильный интервал [Q25; Q75]; для сравнения данных применялись непараметрические статистические методы. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Социально-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Группы были сравнимы по соотношению пациентов, страдающих ХОБЛ и БА, и давности заболевания. Статистически значимых различий по полу, возрасту, ИМТ, статусу и интенсивности курения не отмечено. Группы были сравнимы по коморбидной соматической патологии, в частности, по частоте ИБС, артериальной гипертензии (далее — АГ), ХСН, сахарного диабета (далее — СД), злокачественных новообразований в анамнезе. Систолическое артериальное давление у пациентов обеих групп не превышало 139 мм рт. ст., диастолическое — 85 мм рт. ст.

Таблица 1. — Социально-демографическая и клиническая характеристика групп

Характеристика	Группа 1, аторвастатин (n = 61)	Группа 2, контроль (n = 37)	Достоверность различий
Диагноз: ХОБЛ, n [%] БА, n [%] ХОБЛ + БА, n [%]	30 [49,2] 19 [31,2] 12 [19,7]	22 [59,5] 10 [27] 5 [13,5]	p = 0,579
Давность заболевания, годы	5,0 [3; 10]	6 [3; 14]	p = 0,584
Возраст, годы Me [25 %; 75 %]	59 [56; 63]	57 [50; 62]	p = 0,062
Пол (муж.), n [%]	39 [63,9]	23 [62,3]	p = 0,968
ИМТ, кг/м ²	27,6 [24,5; 31,9]	27,6 [23,5; 29,9]	p = 0,479
Статус курения: курят в настоящем, n [%] курили в прошлом, n [%] никогда не курили, n [%]	20 [32,8] 25 [40,9] 16 [26,2]	14 [37,8] 13 [35,1] 10 [27,0]	p = 0,828
Интенсивность курения: пачко-лет	23 [13,8; 40]	20 [12,5; 40]	p = 0,995
ИБС, n [%]	22 [36,1]	8 [21,6]	p = 0,201
АГ, n [%]	47 [77,0]	29 [78,4]	p = 0,923
СД, n [%]	13 [21,3]	4 [10,8]	p = 0,291
Злокачественные новообразования в анамнезе, n [%]	2 [3,3]	1 [2,7]	p = 0,657

Динамика клинических показателей, необходимых для расчета индексов SCORE и BODE, у пациентов с ХОБЛ после 24 недель наблюдения представлена в таблице 2.

Таблица 2. — Динамика клинических показателей у пациентов с ХОБЛ (n = 52)

Показатель	Группа 1, аторвастатин (n = 30)		Группа 2, контроль (n = 22)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
ОХС, ммоль/л	6,2 [5,3; 6,9]	4,4 [4,1; 6,4]*	6,6 [5,2; 7,6]	5,7 [4,9; 6,0]
Возраст, годы	60 [57; 63]		56 [48; 61]	
САД, мм рт. ст.	132 [120; 140]	135 [120; 140]	130 [120; 140]	120 [120; 140]
ОФВ1, % от должного	55 [36; 68]	62 [44; 73]*	47 [30; 61]	57 [40; 68]
ИМТ, кг/м ²	25,8 [23,1; 28,4]	26,2 [24,1; 28,6]	26,5 [23,3; 29,9]	26,1 [20,7; 31,1]
САТ-тест, баллы	17 [11; 22]	13 [7,5; 22,5]	18 [14; 23]	21 [10; 23]
mMRC-тест, баллы	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]
ШМТ, м	350 [310; 385]	377,5 [322; 455]**	355 [325; 405]	390 [360; 480]*
SCORE, %	8,0 [5,0; 12,0]§	5,5 [3,5; 10,5]*	4,0 [2,0; 10,0]§	2,5 [1,0; 11,0]
BODE, баллы	2,5 [1,0; 4,0]	1,0 [0; 3,0]*	2,0 [1,0; 4,0]	1,5 [0,5; 3,5]*
* — достоверность различий между 1 и 4 визитом, p<0,05; ** — достоверность различий между 1 и 4 визитом, p<0,001; § — достоверность различий между 1 и 2 группами, p<0,05.				

У пациентов группы аторвастатина произошло снижение уровня ОХС с 6,2 [5,3; 6,9] до 4,4 [4,1; 6,4] ммоль/л (p = 0,007). Результаты теста ШМТ улучшились с 350 [310; 385] до 377,5 [322; 455] м (p = 0,005), ОФВ1 вырос с 55 [36; 68] до 62 [44; 73] % от должного (p = 0,017).

Риск смерти от сердечно-сосудистой патологии по шкале SCORE у пациентов с ХОБЛ в группе аторвастатина исходно был выше, чем в группе контроля (8,0 [5,0; 12,0] против 4,0 [2,0; 10,0] %, $p = 0,001$), что было связано с более высоким средним возрастом и большей долей пациентов, страдающих ИБС (10 человек в группе 1; 5 человек в группе 2). Через 24 недели наблюдения в группе аторвастатина риск по шкале SCORE составил 5,5 [3,5; 10,5] %, в группе контроля — 2,5 [1,0; 11,0] %. Снижение риска SCORE за 24 недели было достоверным только в группе аторвастатина ($p = 0,033$).

Риск пульмонологической смерти по шкале BODE снизился с 2,5 [1,0; 4,0] до 1,0 [0; 3,0] балла ($p = 0,023$). В группе у контроля пациентов также улучшились результаты теста ШМТ: с 355 [325; 405] до 390 [360; 480] м ($p = 0,046$); произошло некоторое снижение риска по шкале BODE с 2,0 [1,0; 4,0] до 1,5 [0,5; 3,5] балла ($p = 0,027$). Субъективная оценка выраженности симптомов ХОБЛ по САТ-тесту в группе контроля ухудшилась с 18 [14; 23] до 21 [10; 23] балла, тогда как в группе аторвастатина отмечалась позитивная динамика: 17 [11; 22] баллов исходно и 13 [7,5; 22,5] баллов через 24 недели ($p > 0,05$ для обеих групп). Показатели ИМТ, АД, mMRC-теста в обеих группах не изменились.

У пациентов с бронхиальной астмой в группе контроля клинические показатели на протяжении 24 недель не изменялись (таблица 3). В группе приема аторвастатина ОХС снизился с 6,6 [4,9; 7,0] до 5,3 [4,3; 6,7] ммоль/л ($p = 0,109$), ОФВ1 вырос с 69 [61; 77] до 78 [70; 94] % от должного ($p = 0,036$), степень контроля астмы по результатам АСТ-теста улучшилась с 10 [7; 14] до 14 [12; 21] баллов ($p = 0,038$), ИМТ снизился с 29,4 [26,6; 35,4] до 28,7 [26,1; 32,2] кг/м² ($p = 0,019$), а также улучшились результаты ШМТ: с 365 [300; 400] до 420 [375; 470] м ($p = 0,0005$).

Таблица 3. — Динамика клинических показателей у пациентов с БА (n = 29)

Показатель	Группа 1, аторвастатин (n = 19)		Группа 2, контроль (n = 10)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
ОХС, ммоль/л	6,6 [4,9; 7,0]	5,3 [4,3; 6,7]	6,9 [6,4; 8,1]	6,3 [3,9; 7,0]
Возраст, годы	57,0 [54,0; 63,0]		56,0 [50,0; 62,0]	
САД, мм рт. ст.	130 [120; 140]	140 [130; 150]	127,5 [125; 130]	125 [120; 140]
ОФВ1, % от должного	69 [61; 77]	78 [70; 94]*	66 [45; 88]	73 [56,5; 85,5]
ИМТ, кг/м ²	29,4 [26,6; 35,4]	28,7 [26,1; 32,2]*	27,7 [27,3; 30,0]	28,5 [25,5; 29,5]
АСТ-тест, баллы	10,0 [7; 14]	14,0 [12; 21]*	14,0 [8; 16]	14,5 [10; 20]
mMRC-тест, баллы	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 1,5]
ШМТ, м	365 [300; 400]	420 [375; 470]**	362,5 [350; 400]	407,5 [380; 440]
SCORE, %	3,0 [1,0; 8,0]	3,0 [2,0; 5,0]	4,0 [1,0; 15,0]	8,0 [1,0; 15,0]
BODE, баллы	1,5 [0; 2,0]	1,0 [0; 1,0]	1,0 [0; 2,0]	1,0 [0; 2,0]
* — достоверность различий между 1 и 4 визитом, $p < 0,05$; ** — достоверность различий между 1 и 4 визитом, $p < 0,001$.				

Динамика клинических показателей пациентов со смешанным фенотипом астма-ХОБЛ представлена в таблице 4. Уровень ОХС в группе 1 (прием аторвастатина) снизился за 24 недели с 6,9 [6,1; 7,7] до 3,8 [3,1; 5,6] ммоль/л ($p = 0,011$), субъективный уровень одышки по тесту mMRC уменьшился с 2,0 [1,5; 3,0] до 2,0 [1,0; 2,0] баллов ($p = 0,043$). Имелась тенденция к снижению сердечно-сосудистого (с 6,0 [3,0; 13,0] до 4,5 [3,0; 8,0] %, $p = 0,233$) и пульмонологического риска (с 3,5 [2,5; 4,5] до 3,0 [1,0; 5,0] баллов, $p = 0,06$). В группе контроля показатели статистически значимо не изменились.

Считается, что АСТ-тест предназначен для оценки степени контроля бронхиальной астмы, САТ-тест — выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ. Однако неясно, какой из тестов более пригоден для пациентов со смешанным фенотипом астма-ХОБЛ, поэтому при их обследовании мы использовали оба теста.

Таблица 4. — Сравнение пациентов со смешанным фенотипом астма-ХОБЛ (n = 17)

Показатель	Группа 1, аторвастатин (n = 12)		Группа 2, контроль (n = 5)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
ОХС, ммоль/л	6,9 [6,1; 7,7]	3,8 [3,1; 5,6]*	5,4 [5,3; 6,2]	5,7 [5,1; 6,2]
Возраст, годы	62,0 [57,0; 65,0]		62,0 [58,0; 64,0]	
САД, мм рт. ст.	140 [130; 140]	140 [130; 150]	130 [120; 130]	
ОФВ1, % от должного	45 [30,5; 62,5]	49 [35; 59]	49 [35,5; 62]	59,5 [35; 84]
ИМТ, кг/м ²	30,6 [26,5; 35,6]	29,1 [26,1; 35,2]	29,7 [23,0; 32,7]	30,8 [19,8; 34,5]
САТ-тест, баллы	23,5 [18,0; 25,0]	16,0 [12; 24]	18,5 [11,5; 24]	16,0 [10; 22]
АСТ-тест, баллы	12,0 [8; 13]	13,0 [10; 18]	14,0 [6; 15]	13,0 [12; 13]
mMRC-тест, баллы	2,0 [1,5; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]*	2,0 [1,0; 2,5]	2,0 [1,0; 2,0]
ШИМТ, м	310 [237; 392]	320 [240; 450]	385 [257; 417]	410 [360; 415]
SCORE, %	6,0 [3,0; 13,0]	4,5 [3,0; 8,0]	6,0 [4,0; 7,0]	5,0 [2,0; 8,0]
BODE, баллы	3,5 [2,5; 4,5]	3,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 5,0]	2,0 [1,0; 3,0]

* — достоверность различий между 1 и 4 визитом, p<0,05.

С учетом схожих тенденций в динамике сердечно-сосудистого и пульмонологического риска у пациентов с ХОБЛ и БА мы посчитали целесообразным объединить их в одну группу лиц с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Динамика риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE в течение 24-х недель представлена в таблице 5. В группе 1 (прием аторвастатина) риск по шкале SCORE достоверно снизился с 6,0 [4; 12] % исходно до 5,0 [3,0; 8,0] % через 24 недели (p = 0,025). В группе контроля риск также несколько снизился, однако различия не достигали уровня статистической значимости: 4,0 [1; 10] % исходно и 3,0 [1,0; 11,0] % через 24 недели (p = 0,905).

Таблица 5. — Динамика сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE и пульмонологического риска по шкале BODE в течение 24 недель

Группы	1-я неделя		24-я неделя		Достоверность различий между визитами	
	SCORE, %	BODE, баллы	SCORE, %	BODE, баллы	SCORE	BODE
1 — аторвастатин (n = 61)	6,0 [4; 12]	2,0 [1,0; 2,0]	5,0 [3,0; 8,0]	1,0 [0; 3,0]	0,025	0,0014
2 — контроль (n = 37)	4,0 [1; 10]	2,0 [0; 4,0]	3,0 [1,0; 11,0]	1,5 [0; 3,0]	0,905	0,236

В группе аторвастатина индекс BODE достоверно снизился с 2,0 [1,0; 2,0] баллов исходно до 1,0 [0; 3,0] балла через 24 недели (p = 0,0014). В группе контроля показатель изменился недостоверно: исходно он составил 2,0 [0; 4,0] балла, через 24 недели — 1,5 [0; 3,0] балла (p = 0,236).

Заключение. Применение аторвастатина у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких приводит к снижению не только сердечно-сосудистого, но и пульмонологического риска. В первом случае риск по шкале SCORE на фоне приема аторвастатина снизился с 6,0 [4; 12] % исходно до 5,0 [3,0; 8,0] % через 24 недели (p = 0,025). В группе контроля риск изменился недостоверно: 4,0 [1; 10] % исходно и 3,0 [1,0; 11,0] % через 24 недели (p = 0,905).

Риск смерти от пульмонологической патологии по индексу BODE при приеме аторвастатина достоверно снизился с 2,0 [1,0; 2,0] баллов исходно до 1,0 [0; 3,0] балла через 24 недели (p = 0,0014). В группе контроля показатель изменился незначительно: исходно он составил 2,0 [0; 4,0] балла, через 24 недели — 1,5 [0; 3,0] балла (p = 0,236).

У пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких прием аторвастатина приводит также к некоторому уменьшению выраженности симптомов заболевания по шкалам самооценки. Выраженность одышки по шкале MRC в группе аторвастатина уменьшилась с 2,0 [1,0; 3,0] баллов исходно

до 1,0 [1,0; 2,0] балла через 24 недели ($p = 0,0096$). В группе контроля уровень одышки изменился недостоверно: с 1,5 [1,0; 2,0] баллов исходно до 1,0 [1,0; 2,0] балла через 24 недели ($p = 0,173$).

Степень контроля астмы у пациентов с БА при приеме аторвастатина по АСТ-тесту улучшилась с 10,0 [6; 18] баллов исходно до 14,0 [12; 21] баллов через 24 недели ($p = 0,038$). В группе контроля результаты того же теста остались на одном уровне: 14,0 [8; 16] баллов исходно и 14,5 [10; 20] балла через 24 недели ($p = 0,865$). Степень выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ по результатам САТ-теста в обеих группах достоверно не изменилась.

Таким образом, прием аторвастатина у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких оказывает позитивное влияние на клиническое течение данной патологии, снижает сердечно-сосудистый риск и риск смерти от пульмонологических заболеваний. Оценку риска по шкалам SCORE и BODE у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ и БА) целесообразно проводить независимо от нозологической формы патологии легких.

Литература

1. Smith, M. C. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD / M. C. Smith, J. P. Wrobel // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2014. — Vol. 9. — P. 871–888.
2. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis / K. J. Rothnie [et al.] // *BMJ Open.* — 2015. — Vol. 5, № 9. — P. e007824.
3. Asthma status and risk of incident myocardial infarction: a population-based case-control Study / D. W. Bang [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2016. — Vol. 4, № 5. — P. 917–923.
4. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. The Task for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / A. L. Catapano [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 39, № 37. — P. 2999–3058.
5. Cote, C. G. BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease / C. G. Cote, B. R. Celli // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 2009. — Vol. 77, № 3. — P. 305–313.
6. Применение САТ-теста у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких / А. Н. Аргунова [и др.] // *Вестн. Сев.-Вост. федерал. ун-та им. М. К. Аммосова. Серия: Мед. науки.* — 2016. — № 3. — С. 18–20.
7. Жолондзь, Н. Н. Современные подходы к оценке контроля над бронхиальной астмой в клинической практике / Н. Н. Жолондзь, Н. В. Воронина // *Дальневосточ. мед. журн.* — 2013. — № 2. — С. 13–16.

ATORVASTATIN IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES: CARDIOVASCULAR AND PULMONARY RISKS

Sholkava M. V., Dotsenko E. A.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are characterized by high comorbidity with cardiovascular diseases. Atorvastatin is widely used for primary and secondary prevention of atherosclerosis.

To assess the effect of atorvastatin on cardiovascular and pulmonary risks in patients with chronic obstructive pulmonary diseases.

Atorvastatin reduces both cardiovascular and pulmonary risks in patients with asthma and COPD. Atorvastatin decreases cardiovascular risk by the SCORE scale from 6.0 [4; 12] to 5.0 [3.0; 8.0] % after 24 weeks ($p = 0.025$). The risk of pulmonary death by the BODE scale decreases from 2.0 [1.0; 2.0] to 1.0 [0; 3.0] points ($p = 0.0014$).

Keywords: atorvastatin, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cardiovascular risk SCORE, pulmonary risk BODE.

Поступила 11.06.2018