

Коррекция гиперлипидемии: особенности терапии статинами на примере пострегистрационного исследования «КОМПЛАЕНС»

В. В. Кухарчук, А. Е. Семенова

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Абстракт

В настоящее время статины являются единственными гиполипидемическими препаратами, прием которых сопровождается достоверным улучшением прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях. Использование генериков статинов, учитывая их более низкую стоимость, позволяет сделать лечение более доступным для населения и напрямую связано с его эффективностью. Для подтверждения клинической эквивалентности препарата генерика оригинальному препарату проводятся дополнительные пострегистрационные клинические исследования. В качестве примера в данной статье рассмотрено исследование по оценке гиполипидемической эффективности, переносимости и безопасности генерика аторвастатина Тулип (открытое Многоцентровое наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Тулип®, генерика Аторвастатина, у пациентов с дислипидемией, – КОМПЛАЕНС).

Ключевые слова: аторвастатин, генерик, статин, пострегистрационное исследование.

Correction of hyperlipidemia: statin treatment at post-marketing the COMPLIANCE study

V. V. Kukharchuk, A. E. Semenova

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

According to latest data statins are the only lipid-lowering drugs which significantly improve the prognosis of cardiovascular diseases. Using generic statins with lower costs can make medical treatment more available for most of the patients and is directly connected with its effectiveness. To confirm the clinical equivalence of generic version relative to original product, additional postmarketing clinical studies should be organized. The data of the COMPLIANCE study (open-label multicenter observational study of efficacy and safety of generic atorvastatin in patients with dyslipidemia) to assess the lipid-lowering efficacy, tolerability and safety of generic atorvastatin are given as an example.

Keywords: atorvastatin, generic, statin, postmarketing study.

В настоящее время повышенный уровень холестерина (ХС) является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В индустриально развитых странах широко проводятся мероприятия по повышению осведомленности населения об опасности гиперхолестеринемии и популяризации здорового образа жизни. Оценка уровня ХС в крови легла в основу современных шкал стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Данный показатель также используется и для оценки эффективности лечения и прогнозирования вероятности прогрессирования атеросклероза. Однако, несмотря на значимость гиперхолестеринемии и, как казалось бы, должную информированность населения о факторах риска

ССЗ, проведенные исследования показывают, что большое число лиц из категории высокого и очень высокого риска ССО не достигает целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и, следовательно, проводимая терапия не является адекватной.

Согласно российским рекомендациям по коррекции дислипидемии, статины являются препаратами выбора для этой цели. Прием статинов позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 25–50 % (максимально до 65 %). Их влияние на снижение триглицеридов (ТГ) и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) менее значимо: возможное снижение на 10–15 % и повышение на 8–10 % соответственно [1]. Помимо гиполипидемического

действия, статинам также присущи плейотропные свойства: противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, улучшение функции эндотелия, торможение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, подавление агрегации тромбоцитов, стимуляция фибринолиза. Принято считать, что плейотропные эффекты статинов не зависят от их гиполипидемической активности и играют важную роль в стабилизации атеросклеротических бляшек [2]. По всей видимости, именно совокупность гиполипидемического и плейотропного эффектов статинов обеспечивает их положительное влияние на прогноз заболевания и играет важную роль в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. За последние 15 лет проведены десятки рандомизированных клинических исследований со статинами. В этих исследованиях, длившихся не менее 5 лет, принимали участие свыше 100 000 пациентов. Снижение уровня ХС ЛНП на фоне терапии статинами сопровождалось достоверным снижением частоты таких осложнений атеросклероза, как нефатальный и фатальный инфаркты миокарда, мозговой инсульт, периферический атеросклероз. Было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня ХС [3–5].

Установлено, что клиническая эффективность гиполипидемической терапии напрямую зависит от уровня достигнутого ХС ЛНП [6]. Достижение целевых уровней ХС и ХС ЛНП позволяет значительно замедлить или даже остановить прогрессирование атеросклероза. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества атеросклероза 2011 г. (ESC/EAS 2011), для эффективной терапии статинами необходимо достижение целевого уровня ХС ЛНП [7, 8]. Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛНП зависят от степени риска ССО и для лиц категорий очень высокого и высокого риска составляют $\leq 1,8$ ммоль/л и $\leq 2,5$ ммоль/л, соответственно. При выраженной гиперхолестеринемии достигнуть целевой уровень ХС ЛНП бывает проблематично, в этом случае считается допустимым снизить уровень ХС ЛНП на 50 % от исходного значения. К сожалению, далеко не всегда эти результаты достигаются.

В 2004–2005 гг. в России проведено исследование, в котором оценивали достижение целевого уровня ХС ЛНП у больных с документированной ИБС при назначении статинов. Было показано, что процент достижения принятого в то время целевого уровня ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л (ВНОК, 2004 год [9]) в группе очень высокого риска не превышал 30 % и составлял 36 % у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), 29 % у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и 35 % у лиц, перенесших операции на сосудах сердца [10].

Проблему недостаточной адекватности лечебных мероприятий подтверждают и результаты программы «Разработка новых технологий про-

филактики, диагностики и лечения ССЗ, связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы», которая была проведена в период с 2009 по 2012 г. Среди пациентов, обратившихся в поликлиники и направленных на дальнейшее обследование в Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, уровень ХС у лиц категорий высокого и очень высокого риска ССО составлял 6,5 (5,3–7,4) и 5,9 (5,0–6,9) ммоль/л, ХС ЛНП 3,9 (3,1–4,7) и 3,5 (2,8–4,5) ммоль/л, при этом статины принимали 34 % и 44 %, соответственно [11].

В 2012 г. опубликованы результаты российской части международного наблюдательного исследования DYSIS (Dyslipidemia International Study) по оценке распространенности стойкой дислипидемии у пациентов с ИБС ($n = 1586$), получающих статины [12]. В этом исследовании определяли процент лиц, достигших целевого уровня ХС ЛНП в соответствии с Европейскими рекомендациями 2007 и 2011 гг. Целевой уровень ХС ЛНП ($< 2,5$ ммоль/л для пациентов высокого риска), согласно рекомендациям 2007 г., был достигнут у 46,5 % пациентов. Достижение целевого уровня ХС ЛНП чаще наблюдали при приеме более высоких доз статинов. Одновременный анализ по достижению целевого уровня ХС ЛНП, в соответствии с рекомендациями 2011 г., установил, что достижение ХС ЛНП у пациентов очень высокого риска наблюдали у 12,2 % (целевой уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л), у пациентов высокого риска – 30,3 % (целевой уровень ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л), у пациентов умеренного риска – 53,4 % (целевой уровень ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л). Таким образом, более половины пациентов, принимавших статины, не достигали целевого уровня ХС ЛНП, причем наименьшая степень достижения целевого уровня характерна для пациентов с очень высоким и высоким риском ССО.

Помимо объективных причин недостаточной эффективности терапии статинами, связанных с существующими ограничениями возможностей гиполипидемической терапии у больных с выраженными нарушениями липидного обмена либо плохой переносимостью лечения, нужно также отметить низкую приверженность пациентов к назначаемой терапии. По данным анализа, проведенного в США, из 94 287 пациентов, принимавших аторвастатин в период с 2003 по 2004 г., через год с начала лечения около половины больных прекратили прием препарата, и, как оказалось, именно у них в последующем наблюдалось достоверно большее число ССО [13]. Проблема низкой приверженности пациентов к лечению тесно связана с социально-экономическими факторами. Кроме развития социальных программ с целью повышения медицинской грамотности населения, необходимо обеспечить наличие доступных медицинских препаратов надлежащего качества [14]. В настоящее время многие фармацевтические компании про-

изводят препараты-генерики, стоимость которых существенно ниже, а терапевтическая эффективность, как правило, сопоставима с оригинальными препаратами, что и делает их более доступными для населения [15].

В настоящее время генерики статинов широко представлены на рынке. Для подтверждения клинической эквивалентности препарата-генерика оригинальному препарату проводятся дополнительные пострегистрационные клинические исследования. В качестве примера можно привести исследование КОМПЛАЕНС по оценке гиполипидемической эффективности, переносимости и безопасности генерика аторвастатина (Тулип®, Сандоз, Швейцария) в различных дозах в течение 24-недельного периода [16]. Нужно отметить, что сами пострегистрационные исследования имеют ряд преимуществ, позволяя получить информацию об эффективности и переносимости препарата на большом количестве пациентов в разнообразных клинических ситуациях, не ограниченных критериями включения-исключения.

В настоящее время по применению аторвастатина собрана большая доказательная база. Аторвастатин был одобрен для широкого применения Food and Drug Administration (FDA) в 1996 г. С тех пор как препарат появился на фармацевтическом рынке, его эффективность в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний была достаточно хорошо изучена [17].

Дизайн исследования КОМПЛАЕНС

Исследование КОМПЛАЕНС – «открытое Многоцентровое наблюдательное исследование эффективности и безопасности препарата Тулип®, генерика Аторвастатина, у пациентов с дислипидемией» – было организовано как открытое, проспективное, многоцентровое, наблюдательное, пострегистрационное и проводилось в соответствии с правилами Европейской директивы по клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of The Council of 4 April 2001 [18]). Исследование проходило в период с 01.10.2008 по 30.09.2009. Согласно требованиям, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, назначение Тулипа осуществлялось в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и только по зарегистрированным показаниям. В исследовании участвовали пациенты с гиперлипидемией (ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л) и ИБС или высоким риском ее развития, мужчины и женщины в возрасте от 30 до 75 лет. Оценивался процент лиц с достижением целевого уровня ХС ЛНП, переносимость и безопасность терапии, а также проводился анализ причинной связи нежелательных явлений с принимаемым препаратом. Исследование проводилось в 20 городах России (Москва, Хабаровск, Новосибирск, Барнаул, Кемерово, Уфа, Пермь, Екатеринбург, Санкт-Петербург,

Краснодар, Ростов, Казань, Самара, Нижний Новгород, Красноярск, Иркутск, Волгоград, Челябинск, Саратов, Калининград), что позволило собрать информацию об опыте применения препарата именно в российской популяции. Всего было включено 7324 пациента. По результатам предварительного обследования лечащий врач принимал решение о назначении пациенту Тулипа в дозе 10 или 20 мг в сутки. Уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) определялись через 6 и 12 недель и на заключительном визите через 24 недели. При достижении уровня ХС ЛНП $\leq 2,6$ ммоль/л («целевой» уровень [9]) лечение продолжалось в прежней дозе. Если же уровень ХС ЛНП не достигал «целевого» значения, то доза препарата удваивалась. Для оценки переносимости и безопасности регистрировались все побочные явления, возникшие за время исследования, оценивалась динамика уровней ферментов АЛТ, АСТ, КФК и учитывалось число больных, прекративших прием препарата.

Оценка гиполипидемической эффективности терапии в исследовании КОМПЛАЕНС

Исходно средний уровень ОХС у больных, включенных в исследование, составлял

$6,78 \pm 1,12$ ммоль/л,

уровень ХС ЛНП – $4,27 \pm 1,13$ ммоль/л.

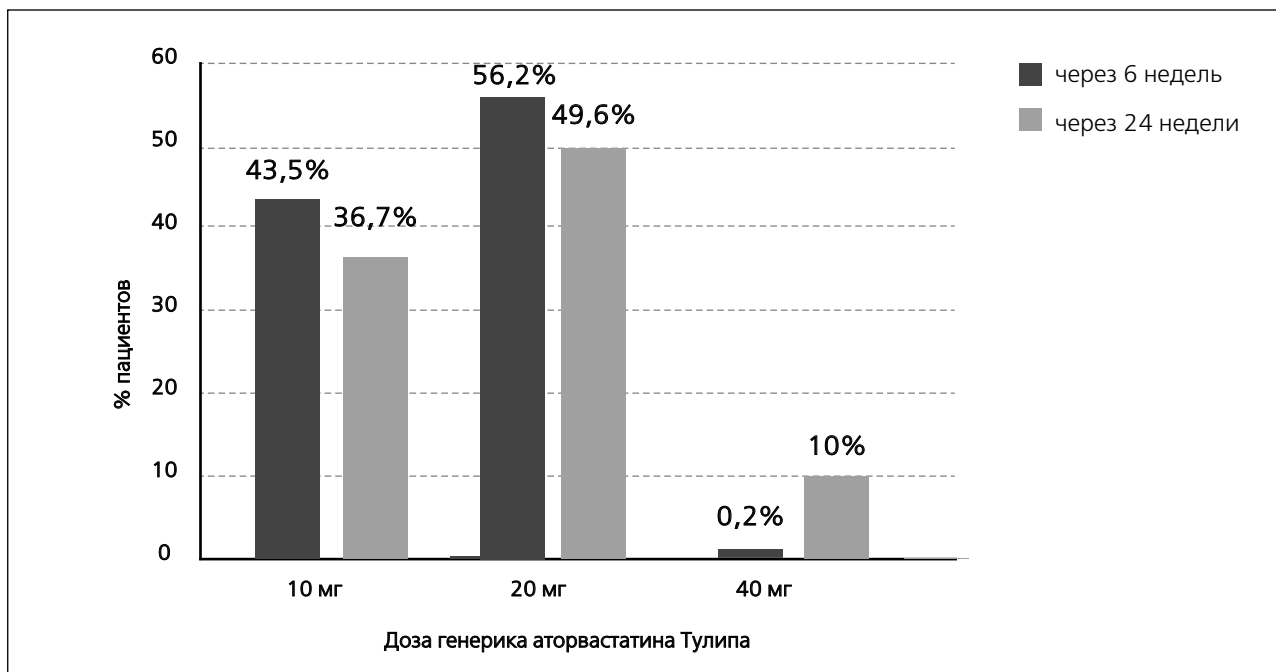
Уровень ОХС $< 4,5$ ммоль/л имели 132 (1,8%) пациента, а ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л – 285 (3,9%) пациентов. Уровень ТГ был умеренно повышен и составлял $2,10 \pm 0,97$ ммоль/л. Среднее значение уровня ХС ЛВП было $1,28 \pm 0,71$ ммоль/л. Учитывая исходные показатели ОХС и ХС ЛНП, Тулип был назначен 3187 (43,5%) больным в дозе 10 мг/сут, 4115 (56,2%) больным в дозе 20 мг/сут и 17 (0,2%) больным в дозе 40 мг/сут.

Для достижения целевого уровня ХС удвоение дозы генерика аторвастатина потребовалось у 2143 (29,9%) пациентов через 6 недель и у 959 (13,1%) пациентов через 12 недель с начала лечения. На рисунке 1 представлены данные по достижению целевого уровня ХС ЛНП ($\leq 2,6$ ммоль/л) к заключительному визиту, из которого видно, что прием Тулипа позволил достичь целевого уровня ХС ЛНП $\leq 2,5$ ммоль/л практически у 87% пациентов, принимавших препарат в дозах 10–20 мг/сут, и у 10% пациентов, принимавших препарат в дозе 40 мг/сут.

Оценка безопасности терапии в исследовании КОМПЛАЕНС

Доля пациентов, принимавших Тулип на всем протяжении исследования, составила 97,1% (7114 человека). Суммарное количество нежелательных явлений было 142 и отмечено у 89 лиц.

Рисунок 1. Достижение целевого уровня ХС ЛНП ($\leq 2,6$ ммоль/л) к заключительному визиту (%). Представлены дозы генерика аторвастатина Тулипа, на которых пациенты находились через 6 недель и через 24 недели от начала лечения (заклучительный визит)



Связь нежелательных явлений с исследуемым препаратом предполагалась в 111 (78,2%) случаях и не предполагалась в 29 (20,4%) случаях. Связанные с приемом препарата 111 зарегистрированных нежелательных явлений наблюдались у 68 пациентов. Ни одно из наблюдаемых нежелательных явлений не было признано серьезным и ни одно не привело к госпитализации. Для коррекции нежелательных явлений исследуемый препарат был отменен у 21 пациента (24,6%), у 2 из которых препарат был отменен временно; в 29 (20,4%) случаях (у 17 пациентов) была проведена корректировка дозы препарата; в остальных случаях нежелательные явления разрешились самостоятельно и не потребовали какого-то специфического лечения. К концу проведения исследования переносимость и приверженность к терапии как отличную отметили 38,4% пациентов, как хорошую – 54,2%, как удовлетворительную – 2,9%, как плохую – 0,2%.

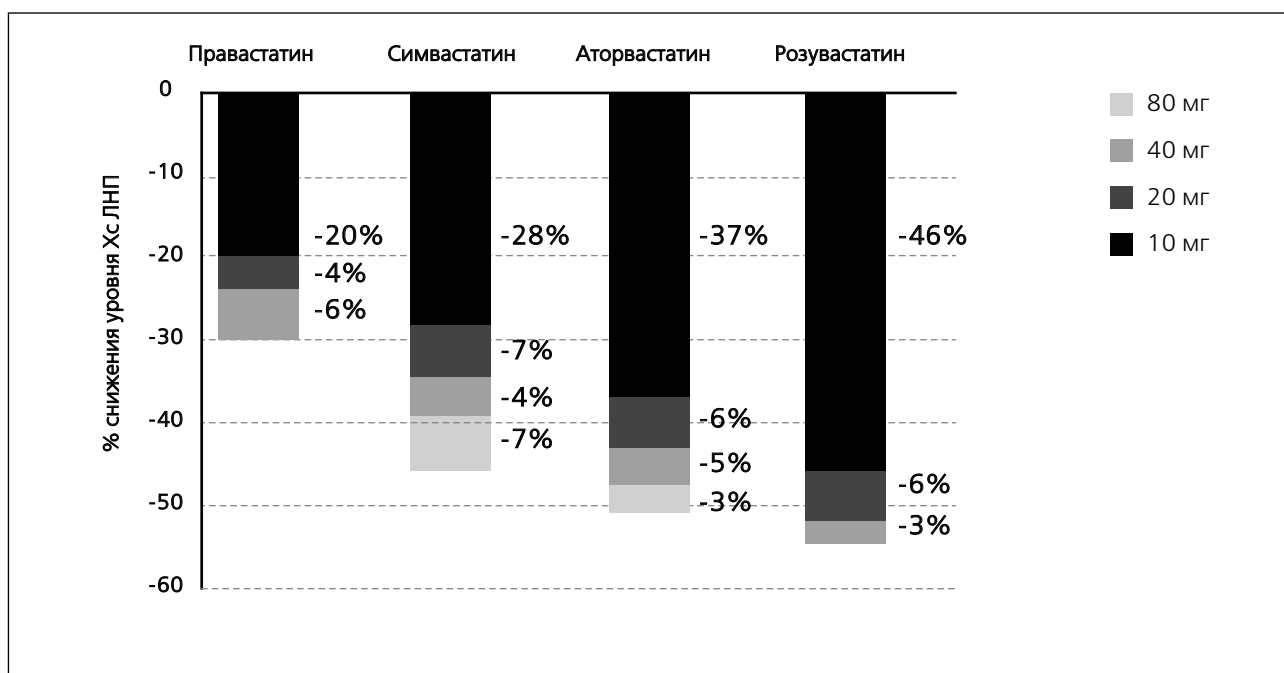
Обсуждение

Результаты пострегистрационного исследования КОМПЛАЕНС продемонстрировали хорошую гиполлипидемическую эффективность генерика аторвастатина Тулипа по снижению уровня ХС ЛНП: через 24 недели терапии уровень ХС ЛНП снизился на 41%, что согласуется с данными международных исследований, проводимых на статинах. Так, в исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin) выполнен сравнительный анализ гиполлипидемической эффективности различных доз статинов по до-

стижению целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л. Это многоцентровое открытое исследование параллельных групп больных ($n = 2431$) с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л, но $< 6,5$ ммоль/л и уровнем ТГ $< 4,6$ ммоль/л, рандомизированных для приема правастатина в дозах 10, 20, 40 мг/сут, симвастатина и аторвастатина в дозах 10, 20, 40, 80 мг/сут, розувастатина в дозах 10, 20, 40 мг/сут. На рисунке 2 представлен достигнутый процент снижения ХС ЛНП на разных дозах статинов. За 6 недель наблюдения прием правастатина в дозах 10, 20 и 40 мг позволил снизить уровень ХС ЛНП на 20, 24 и 30% соответственно; прием симвастатина в дозах 10, 20, 40 и 80 мг позволил снизить уровень ХС ЛНП на 28, 35, 39 и 46% соответственно; прием аторвастатина в дозах 10, 20, 40 и 80 мг позволил снизить уровень ХС ЛНП на 37, 43, 48 и 51% соответственно; прием розувастатина в дозах 10, 20 и 40 мг позволил снизить уровень ХС ЛНП на 46, 52 и 55% соответственно [19].

В таблице 1 представлены данные по процентному снижению уровня ХС ЛНП, полученные при приеме различных доз статинов, согласно базе данных VOYAGER [20]. В базу данных было включено 32258 пациентов из 37 рандомизированных клинических исследований, где больные принимали фиксированные дозы статинов как минимум в течение 4 недель. Подбор исследований проводился с помощью анализа данных Кокрановского регистра контролируемых исследований (CCTR/CENTRAL), баз данных MEDLINE, EMBASE Citeline Trialtrove™, PLANET.

Рисунок 2. Данные исследования STELLAR (6-недельное исследование по оценке дозозависимого гиполипидемического эффекта розува-, аторва-, права- и симвастатина). Процент снижения уровня ХС ЛНП на фоне приема различных доз статинов за 6 недель наблюдения



Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 1. Влияние статинов на уровень ХС ЛНП: база данных VOYAGER (32 258 пациентов)

| Доза (мг) | | ХС ЛНП | |
|--------------|----|--------|------------|
| | | n | % снижения |
| Розувастатин | 5 | 668 | 38,8 |
| | 10 | 11650 | 44,1 |
| | 20 | 3551 | 49,5 |
| | 40 | 2981 | 54,7 |
| Аторвастатин | 10 | 7804 | 35,5 |
| | 20 | 3896 | 41,4 |
| | 40 | 1324 | 46,2 |
| | 80 | 2070 | 50,2 |
| Симвастатин | 10 | 165 | 27,4 |
| | 20 | 2923 | 33,0 |
| | 40 | 542 | 38,9 |
| | 80 | 478 | 45,0 |

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Заключение

Исследование КОМПЛАЕНС является примером пострегистрационного исследования, которое

в условиях реальной клинической практики продемонстрировало высокую терапевтическую эквивалентность и безопасность генерика аторвастатина Тулипа по сравнению с оригинальным препаратом.

Согласно современным международным и российским рекомендациям целевой уровень ХС ЛНП у лиц категории очень высокого сердечно-сосудистого риска должен быть менее 1,8 ммоль/л [8]. Использование препаратов-генериков, сопоставимых по своей эффективности и переносимости с оригинальными препаратами, с учетом их более низкой стоимости, дает основание надеяться, что

большее число нуждающихся пациентов будет получать адекватную гиполлипидемическую терапию.

Конфликт интересов

Авторы не имели конфликта интересов.

Исследование КОМПЛАЕНС было организовано и проведено при поддержке компании Сандоз.

Список литературы

1. Mabley RW, Bersot TP: Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Hardman JG, ed. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001;971-1002.
2. Athyros VG, Kakaïfika AI, Tziomalos K, et al. Pleiotropic effects of statins - clinical evidence. *Curr Pharm Des.* 2009;15(5):479-89.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
4. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376.
5. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1769-81.
6. Catapano AL. Perspectives on low-density-lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:431-47.
7. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217(1):3-46.
8. Russian Society of Cardiology/Russian National Atherosclerosis Society/Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSC/RNAS/RusSCR) Guidelines. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V revision. *Atherosclerosis and Dyslipidaemias.* 2012;4:5-53. Russian (Российское Кардиологическое Общество/Национальное Общество по изучению Атеросклероза/Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РКО/НОА/РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2012;4:5-53).
9. The Committee of Experts of Russian Scientific Society of Cardiology (RSSC). Section of atherosclerosis RSSC. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. Moscow. 2004. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2004;2(1 Suppl):3-35. Russian (Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция атеросклероза ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва. 2004. Приложение к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;2:3-35).
10. Susekov AV, Zubareva MYu, Deev AD, et al. Main results of Moscow Statin Survey (MSS). *Heart: journal for practicing physicians.* 2006;6:324-8. Russian (Сусеков АВ, Зубарева МЮ, Деев АД, с соавт. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце: журнал для практикующих врачей. 2006;6:324-8).
11. Nozadze DN, Sergienko IV, Balakbonova TV, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 serum levels in patients from different categories of cardiovascular risk. *Kardiologiya.* 2014;3:57-63. Russian (Нозадзе ДН, Сергиенко ИВ, Балахоннова ТВ, с соавт. Связь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с категориями риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2014;3:57-63).

12. Oganov RG, Kukbarchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70-8. Russian (Оганов РГ, Кухарчук ВВ, Арutyunov ГП, с соавт. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70-8).
13. Rublee DA, Chen SY, Mardekian J, et al. Evaluation of cardiovascular morbidity associated with adherence to atorvastatin therapy. *Am J Ther*. 2012;19(1):24-32.
14. Chen SY, Shab SN, Lee YC, et al. Moving branded statins to lowest copay tier improves patient adherence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):34-42.
15. Feely J, Bennett K. Epidemiology and economics of statin use. *Ir Med J*. 2008;101(6):188-91.
16. Kukbarchuk VV; the Compliance investigators. The results of observational studies «Compliance». *Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2012;1(6):22-31. Russian (Кухарчук ВВ; рабочая группа исследования КОМПЛАЕНС. Оценка гиполитидемической эффективности генерика аторвастатина Тулипа. Результаты наблюдательного исследования «КОМПЛАЕНС». *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;1(6):22-31).
17. Arca M, Gaspardone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Drugs*. 2007;67 Suppl 1:29-42.
18. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Med Etika Bioet*. 2002 Spring-Summer;9(1-2):12-9.
19. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al.; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689-98.
20. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res*. 2010 Jun;51(6):1546-53.