



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-13-20>  
УДК 612.397.81:616.13-004.6:615.272

# Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз. Статинотерапия (часть 2)

**А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова**

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,  
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

## Аннотация

За последние десятилетия гиполипидемическая терапия, которая, по существу, сегодня сводится к назначению статинов, приобрела необычайно высокую популярность в кардиологии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы. Их назначение кардиологическим больным является обязательным атрибутом комплексного лечения. Однако следует признать, что лечение статинами характеризуется многими нерешенными проблемами: не доказана целесообразность первичной профилактики статинами, в частности, у лиц молодого возраста, не установлены данные об истинной частоте побочных эффектов, особенно на отдаленных этапах наблюдения, не обозначены принципы контроля в процессе лечения, вызывают также сомнения целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), к достижению которых врач должен стремиться, и, главное, остается открытым вопрос об истинной эффективности собственно липидснижающей терапии, так как отсутствуют четкие признаки причинно-следственных ассоциаций между уровнем сывороточного холестерина (ХС) и сердечно-сосудистыми событиями.

**Цель обзора:** привлечь внимание исследователей к данному вопросу, показать, что механизмы атерогенеза более сложны, и только гипохолестериновая терапия с использованием статинов не решает проблемы полностью.

|  |   |
|--|---|
| <b>Ключевые слова:</b>                       | сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротической природы, гиполипидемическая терапия, статины.   |
| <b>Конфликт интересов:</b>                   | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  |
| <b>Прозрачность финансовой деятельности:</b> | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.  |
| <b>Для цитирования:</b>                      | Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Холестерин, его биологическое значение. Атеросклероз. Статинотерапия (часть 2). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2022;37(2):13–20. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-13-20">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-13-20</a> . |

# Cholesterol and its biological significance. Atherosclerosis. Statin therapy (Part 2)

**Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova**

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

## Abstract

Over the past decades, lipid-lowering therapy, which is essentially limited today to the prescription of statins, has become extremely popular in cardiology for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases of atherosclerotic nature. Prescription of statins to cardiac patients is a mandatory element of comprehensive treatment. However, one must admit that treatment with statins is characterized by many unresolved problems: the feasibility of primary prevention with statins has not been proven in particular in young people; no data regarding the true frequency of side effects were obtained especially for the long-term follow-up; the principles of control during treatment were not identified; the target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) that physician should strive to achieve are also questionable; and most importantly, the question of the true effectiveness of lipid-lowering therapy itself remains open since there are no clear signs of causal associations between

✉ Васильев Александр Петрович, e-mail: [sss@infarkta.net](mailto:sss@infarkta.net).

serum cholesterol levels and cardiovascular events. The purpose of the review is to draw attention of researchers to this issue and to show that the mechanisms of atherogenesis are more complex, and that only cholesterol-lowering therapy with statins does not completely solve the problem.

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Keywords:</b>             | cardiovascular diseases atherosclerotic nature, lipid-lowering therapy, statins.  |
| <b>Conflict of interest:</b> | the authors do not declare a conflict of interest.  |
| <b>Financial disclosure:</b> | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.   |
| <b>For citation:</b>         | Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Cholesterol and its biological significance. Atherosclerosis. Statin therapy (Part 2). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(2):13–20. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-13-20">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-2-13-20</a> . |

## Гиполипидемическая терапия. Статины

В предыдущей части настоящего обзора мы привели аргументы, ставящие под сомнение ведущую роль повышенного содержания нативных, не модифицированных форм холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) в крови как ведущего фактора развития атеросклероза и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Однако сегодня, в эпоху высокой популярности статинов, в клинической практике по-прежнему доминирует мнение о настоятельной необходимости снижения содержания холестерина (ХС) и ХСЛПНП в крови, причем некоторые клиницисты стоят на позиции: «чем ниже, тем лучше». Столь агрессивная холестеринснижающая тактика лечения атеросклеротических заболеваний приобретает официальный статус, что находит отражение в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов [1]. Вместе с тем много споров вызывает проблема целесообразности применения статинов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Сложность заключается в том, что до сих пор отсутствуют исследования, однозначно свидетельствующие о пользе проведения гиполипидемической терапии лицам, имеющим лишь факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС). В ряде работ авторы настаивают на назначении статинов в подобных случаях даже при нормальном уровне атерогенных фракций липидов [2]. В то же время в некоторых исследованиях показано, что, несмотря на формальное снижение риска, статины не предупреждали развития клинических катастроф [3–5]. В литературе имеются сообщения, авторы которых весьма аргументированно критически отзываются о необходимости применения статинов в целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у женщин, в частности, у женщин пожилого возраста [6].

Большой интерес представляет анализ крупных обзоров и метаанализов по изучаемой теме. В Кокрейновском обзоре, охватывающем 34272 человека, подчеркивается, что рассматриваемые исследования имеют серьезные качественные проблемы: полученные результаты представлены лишь в композитной форме, не указываются конкретные исходы, а также не сообщается о влиянии статинов на развитие нежелательных исходов. Кроме того, в большинстве метаанализов заявлен финансовый конфликт интересов в отношении статинов. Указывается, что существующие исследования не могут адекватно оценить роль первичной профилактики статинами ввиду короткого периода наблюдения [7]. В систематическом обзоре Д.Д. Сафиной и соавт. [8] проведена оценка потенциальной пользы статинов в первичной профилактике

сердечно-сосудистых заболеваний. На основании анализа работ, включавших один Кокрейновский обзор и 5 метаанализов (27 исследований), авторы также пришли к заключению, что на сегодняшний день не существует прочной доказательной базы для проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с использованием статинов.

Важно отметить, что польза от статинотерапии при первичной профилактике у лиц старше 70 лет не нашла подтверждения в крупных исследованиях и метаанализах [9–12]. Обращает на себя внимание также высокая частота отказа от лечения розувастатином у пожилых 17% в группе от 65 до 70 лет и 21,6% в группе старше 70 лет [9].

Определенные сомнения вызывает утверждение о безопасности непрерывного приема гиполипидемических препаратов (прежде всего, статинов) у лиц, начинающая уже с 40 лет, при наличии лишь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Причем речь идет о постоянном приеме препаратов, так как с возрастом вероятность клинических проявлений атеросклероза возрастает. Если учесть, что продолжительность жизни в России в среднем равняется 73 годам, то такая терапия должна проводиться 30 и более лет. Однако с учетом того, что мы не располагаем результатами столь продолжительных исследований, нет никаких оснований утверждать, что длительное применение статинов для большинства людей окажется безопасным. Необходимо помнить, что ХС не является вредным или бесполезным веществом; он выполняет ряд важнейших, жизненно необходимых функций в организме. Существенное и длительное снижение содержания этого стероида может привести к тяжелым последствиям. При анализе исследования JUPITER [13], в котором продемонстрирован профилактический эффект розувастатина по сравнению с плацебо, И.А. Литовский и соавт. [15] обратили внимание на тот факт, что незадолго до досрочного его завершения («в связи с явным успехом лечения в основной группе») выявлена выраженная тенденция к схождению кривых кумулятивной частоты общей смертности. Данное обстоятельство дает основание предположить, что поводом досрочного прекращения послужило опасение утраты при его продолжении преимуществ розувастатина. На этом основании М. de Lorgeril и соавт. [16] пришли к выводу, что результаты исследования JUPITER не могут служить доказательством возможности использования статинов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Трудно не согласиться с высказыванием известного биохимика Ж.А. Медведева: «Организм человека физиологически и биохимически является настолько точно

и тонко скоординированной системой, что длительное вмешательство в тот или иной жизненный процесс не может не остаться без разнообразных, часто неожиданных последствий» [6, 7]. Особое значение данное обстоятельство приобретает при вмешательствах на больших популяциях в течение длительного времени. То есть то, что сообразно здравому смыслу, в иных обстоятельствах следует назвать необдуманном, сегодня является стратегическим направлением в лечении атеросклероза.

Можно полагать, что когда эволюция атеросклеротического процесса достигает стадии клинических проявлений, риск смерти от сосудистых катастроф превышает риск осложнений, связанных с гипополипидемической терапией. На этом основании в настоящее время считается неоспоримой необходимостью назначения статинов всем больным с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротической природы. По данным многочисленных исследований (4S, HPS, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, LIPID, MIRACL), медикаментозная гипополипидемическая терапия статинами приводит к снижению коронарной смертности на 25–40%, уменьшению ишемических событий на 26–36% [1–7]. При этом рекомендуется ориентироваться в процессе лечения на содержание ХСЛПНП, стремясь к достижению так называемого целевого уровня. Несмотря на то, что существует большое число исследований, свидетельствующих об отсутствии связи между уровнем ХСЛПНП и риском сердечно-сосудистых событий [18–23], наблюдается стремление к неуклонному снижению показателей его целевого уровня, зафиксированного в Американских, Европейских и Российских рекомендациях. Так, в 1988 г. он составлял 2,6 ммоль/л, в 2004 г. – 1,8 ммоль/л, в новой версии – 1,4 ммоль/л.

Следует подчеркнуть, что в качестве критерия эффективности лечения, как правило, используется показатель относительного риска, что вводит в заблуждение, так как создает видимость снижения нежелательных событий [2–4]. Относительный риск показывает, насколько сильно наличие какого-либо фактора влияет на частоту изучаемого события, т. е. отражает отношение вероятностей развития определенного исхода в группах сравнения. С клинической точки зрения это влияние может быть несущественно, так как не дает истинного представления о различии в частоте встречаемости событий в группах. Например, если в контрольной группе за какой-то период умирают 2 человека из 100, а в основной – 1, то абсолютное снижение риска составляет 1%. Однако расчет относительного риска покажет 50%, и именно эта цифра нередко фигурирует в результатах исследований как показатель выгоды. Причем нередко указывается, что изучаемое событие снижается на величину относительного риска, в то время как этот показатель отражает лишь силу влияния вмешательства. Данный факт можно продемонстрировать на конкретных примерах. Так, в исследовании 4S у больных, принимавших симвастатин в течение 5,4 лет, выявлено снижение относительного риска общей смертности на 30%, в то время как абсолютное различие по числу смертей между основной и контрольной группой составило 3,3% (8,2 и 11,5% соответственно). В исследовании ASCOT-LLA относительный риск сердечно-сосудистых событий за 3,3 года снизился у больных, принимавших аторвастатин, на 36% по сравнению с пациентами контрольной группы. Однако истинное (абсолютное) различие между группами по этому показателю составило 1,02% (1,65 и 2,67% соответственно).

Анализируя различные аспекты холестеринснижающей терапии, трудно обойти вниманием вопрос: почему даже существенный гипополипидемический эффект нестатинами лекарственных препаратов (фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота) и использование хирургических методов лечения (частичное илишунтирование) не приводят к столь же существенным ожидаемым клинико-профилактическим результатам, в то время как гипополипидемическое действие статинов ассоциируется со снижением кардиальных событий. Указанное обстоятельство, а также отсутствие убедительных доказательств связи уровня ХСЛПНП с частотой сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, на что указывалось выше, дает основание предположить, что относительно скромный клинический эффект статинов может быть обусловлен их плейотропным действием. К нелипидным свойствам статинов относятся: противовоспалительное, антитромбоцитарное, фибринолитическое свойство, улучшение функции эндотелия и др. [25, 26].

Стремление к достижению как можно более низких значений ХСЛПНП не может считаться обоснованным еще и потому, что ХС играет чрезвычайно важную роль в организме, являясь незаменимым биологическим субстратом, конечно, если речь идет о здоровье и продолжительности жизни людей, а не о процветании и стабильном доходе фармацевтических компаний, производящих статины. В этой связи важно подчеркнуть тот факт, что фармацевтический рынок статинов в настоящее время исчисляется сотнями миллиардов долларов. Так, например, в США по данным 2014 г., выписывается 80 млн рецептов на статины в год, которые принимают 20% лиц в возрасте 40–75 лет. Поэтому понятна заинтересованность фармацевтических компаний в доказательстве пользы статинов и увеличении их продаж. Сегодня ни для кого не является секретом факт активного участия фармацевтических фирм в научно-методической деятельности, которая заключается в том, что львиная доля исследований статинов, публикаций, научных докладов, проведение тематических конференций финансируются компаниями-производителями гипополипидемических лекарственных средств. Редактор одного из ведущих медицинских журналов «Ланцет» Ричард Хортон в своей статье отмечает следующее: «Фармацевтические компании во многих отношениях захватили (колонизировали) медицину и медицинские исследования. Независимости и «чистоте» научно-исследовательской деятельности угрожают ничем не ограниченные интересы ее коммерческого сектора. Эта угроза затрагивает многие области медицины – ее практику, исследования, медицинские журналы и конференции» [27]. Мы далеки от мысли, что выводы научных исследований фальсифицированы, но их результаты могут быть представлены в наиболее выгодной для компании форме. Безусловно, это обстоятельство играет большую роль в формировании мнения врачей о пользе применения лекарственных средств данной фармакологической группы. В качестве примера можно привести используемые методы статистической обработки полученных данных и формы представления результатов исследования, о чем было сказано выше.

Предположение о том, что снижение смертности в последние десятилетия во многих странах обусловлено широким применением гипополипидемической терапии, вызывает серьезные возражения [28]. Американское национальное исследование в области здравоохранения

и питания выявило увеличение с 1999 по 2006 г. количества инфарктов и инсультов с 3,4 до 3,7% и с 2,0 до 2,9% соответственно. За тот же период средний уровень ХСЛПНП снизился с 3,25 ммоль/л до 2,97 ммоль/л, а прием статинов увеличился с 8,0 до 13,4% [29]. В шведском исследовании, включавшем 289 из 290 муниципалитетов, не было обнаружено никакой связи между использованием статинов и смертностью от инфарктов миокарда [30]. Кроме того, исследователями [31] установлено, что на динамику смертности от ИБС или на темпы ее изменения, наблюдаемые на протяжении многих лет в 12 европейских странах, не повлияло использование статинов за период с 2000 по 2012 г. Безусловно, наиболее ценным показателем эффективности конкретного метода лечения является увеличение продолжительности жизни больных при его применении. Результаты анализа M.L. Kristensen и соавт. [32], включавшие данные 6 исследований по первичной и 5 – по вторичной профилактике, показали, что применение статинов приводит к весьма небольшому увеличению продолжительности жизни. Медиана отсрочки смерти для первичной и вторичной профилактики составила лишь 3,2 и 4,1 дня соответственно.

Анализ возможных причин накопления ХС в организме указывает на то, что основным фактором гиперхолестеринемии (ГХС) является снижение его утилизации путем окисления в желчные кислоты [33]. В данном случае было бы логичным и физиологически оправданным направить усилия по снижению содержания ХС в крови на выведение его из организма. Однако, несмотря на угасание с возрастом холестеринсинтетической функции печени [34], ядром гиполипидемической терапии сегодня является еще большее ограничение синтеза этого стероида. Механизм гиполипидемического действия статинов обусловлен ингибированием ключевого фермента мевалонатной цепи синтеза ХС ГМГ-КоА-редуктазы. Поскольку данный фермент находится в начале мевалонатного пути, то его блокирование неизбежно приводит к инактивации еще около 200 биохимических процессов, непосредственно не связанных с синтезом ХС, но имеющих важное биологическое значение. Это обстоятельство не может не вызвать нежелательных реакций организма, т. е. создавать условия для возникновения побочных эффектов.

Согласно ряду исследований, побочные эффекты от лечения статинами встречаются крайне редко. Однако это утверждение трудно принять безоговорочно. Следует отметить, что большинство исследований включало период так называемого «прогона», когда участники получали препарат в течение нескольких недель, и те, у кого появлялись побочные эффекты, или те, кто отказывался продолжать лечение по разным причинам, исключались из анализа. Исследования, проведенные без предварительной «обкатки», выявили появление серьезных побочных эффектов более чем в 20% [35], а в исследовании ALLIANCE [36] их число приблизилось к 50%.

По некоторым данным [37], миопатия встречается лишь у 0,01% людей, принимающих статины. Между тем необходимо напомнить, что в большинстве исследований миопатия регистрируется лишь при условии 10-кратного превышения уровня креатинкиназы в крови. В то же время при изучении биоптатов мышц пациентов, получавших статины, P.S. Phillips и соавт. [38] выявили признаки миопатии даже при нормальном содержании креатинкиназы. После прекращения лечения повторные биопсии демон-

стрировали восстановление гистологической картины. Механизм возникновения неприятных мышечных эффектов на фоне приема статинов связывают с ингибированием синтеза коэнзима Q10, необходимого в процессах энергопродукции не только в скелетных мышцах, но и в кардиомиоцитах, что, по некоторым данным, может способствовать прогрессированию сердечной недостаточности [39]. Вероятность развития и выраженность миопатии увеличивается при сочетании терапии статинами с физическими нагрузками [40, 41].

По утверждению ряда авторов лечение статинами не несет угрозы онкогенеза и даже защищает от рака [37]. В то же время, как было показано выше, низкий уровень ХС предрасполагает к канцерогенезу. Несмотря на заверения медицинской общественности о безопасности гипохолестеринемических средств, вопрос об онкогенности до сих пор стоит довольно остро. Данные проспективных исследований свидетельствуют о том, что статины действительно увеличивают вероятность возникновения рака у определенных категорий населения, что может быть связано как с развитием гипохолестеринемии, так и с иммуномодулирующими свойствами статинов [42]. Одним из подтверждений потенциальной опасности статинов в развитии злокачественных опухолей является исследование PROSPER [43], в котором применение правастатина сопровождалось 25%-м ростом заболеваемости раком легких. В другом исследовании пожилые пациенты, рандомизированные на пациентов, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с пациентами, получавшими аторвастатин в дозе 10 мг, показали выраженную тенденцию к увеличению смертности от рака [44]. Анализ крупных исследований статинов демонстрирует весьма значительную обратную связь между достигнутым уровнем ХСЛПНП и возникновением злокачественных новообразований [45]. Обзор литературных данных приводит к выводу, что существует достаточно доказательств того, что статины могут способствовать развитию рака, по крайней мере, в определенных сегментах населения [46].

Прием статинов связан с риском развития сахарного диабета. В исследовании METSIM наблюдение в течение 6 лет за больными показало, что лечение статинами ассоциировано с 46%-м повышением риска заболевания сахарным диабетом. Отмечено также 24%-е снижение чувствительности к инсулину и 12%-е снижение секреции инсулина [47]. Связь между терапией статинами и возникновением сахарного диабета подтверждена в нескольких крупных эпидемиологических исследованиях. В голландском исследовании с участием 9535 пациентов старше 45 лет без сахарного диабета статинотерапия сопровождалась 38%-м повышением риска развития сахарного диабета [48]. Аналогичные результаты получены в ранее проведенных метаанализах [49, 50]. Это обстоятельство создает дополнительные проблемы, так как больные сахарным диабетом относятся к группе высокого риска и, согласно современным представлениям, нуждаются в приеме гиполипидемических средств.

Поскольку ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы блокируют не только синтез ХС, необходимого для обновления всех клеток, но и производство других молекул, имеющих большое значение для нормального функционирования клетки, не удивительно, что их прием может привести к побочным эффектам со стороны множества различных органов. Перекрестные исследования и исследования,

проведенные в форме случай-контроль, показали, что факт применения статинов наблюдается значительно чаще среди пациентов с когнитивными нарушениями [51, 52], психической депрессией [53], эректильной дисфункцией [54], тяжелыми вирусными инфекциями [55] и др. По данным К. Davison и соавт., распространенность суицидальных идей встречается в 5 раз чаще среди тех, кто принимал статины [56]. Важно отметить, что указанные эффекты исчезали после прекращения приема данных лекарственных препаратов и появлялись вновь после возобновления их приема.

Таким образом, гиполипидемическая терапия статинами характеризуется многими нерешенными проблемами: не доказана целесообразность первичной профилактики статинами, в частности, у лиц молодого возраста, не установлены данные об истинной частоте побочных эффектов, особенно на отдаленных этапах наблюдения, не обозначены принципы контроля в процессе лечения. Вызывают также сомнения целевые уровни ХСЛПНП, к достижению которых мы должны стремиться, и, главное, остается открытым вопрос об истинной эффективности липидснижающей терапии,

так как отсутствуют четкие признаки причинно-следственных ассоциаций между уровнем сыровоточного ХС и сердечно-сосудистыми событиями в соответствии с критериями А.Б. Хилла [57].

### Заключение

Польза гиполипидемической терапии и степень снижения ХСЛПНП («чем ниже, тем лучше») не имеет твердой доказательной базы.

Частота возникновения побочных эффектов при лечении статинами требует проверки в независимых широкомасштабных исследованиях.

В настоящее время отсутствуют сведения о пользе (вреде) длительного приема статинов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у лиц молодого возраста, что делает рекомендации подобного рода, по меньшей мере, необоснованными.

Создание новых, более эффективных гиполипидемических лекарственных средств клинически бесперспективно; к тому же это направление уводит в сторону от поиска истинных причин атеросклероза и разработки методов борьбы с ним, а не с ХС.

### Литература

1. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3757. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
2. Небиеридзе Д.В., Мелия А. Пациенты высокого риска: современная стратегия лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):97–101.
3. Bareter P.J., Piiranik R., Rye K.A. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2007;9(6):493–498. DOI: 10.1007/bf02938394.
4. Gotto A.M. Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2002;144(6):33–42. DOI: 10.1067/mhj.2002.130301.
5. Shah P.K., Kaul I.S., Nilsson J., Cercek B. Exploring the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation*. 2001;104(19):2376–2383. DOI: 10.1161/hc4401.098467.
6. Rosenberg H., Mascitelli L., Pezzeita F., Goldstein M.R. Statin therapy in women: Concerns and caution. *Int. J. Cardiol.* 2010;144(1):145–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.122.
7. Taylor F., Ward K., Moore T.H.M., Burke M., Smith G.D., Casas J.P. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;(1):CD004816. DOI: 10.1002/14651858.cd004816.pub4.
8. Сафина Д.Д., Зиганшина Л.Е. Статины и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: есть ли смысл? *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(6):924–932.
9. Ridker P.M., Lonn E., Paynter N.P., Glynn R., Yusuf S. Primary prevention with statin therapy in the elderly. New meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation*. 2017;135(20):1979–1981. DOI: 10.1161/circulationaha.117.028271.
10. Han H.H., Sutin D., Williamson D., Davis B.R., Piller L.B., Pervin H. et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults. The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2017;177(7):955–965. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1442.
11. Mallamaci F. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407–415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
12. Ramos R., Comas-Cuñt M., Martí-Lluch J.R., Elisabeth Balló E., Ponjoan A., Cabratosa L.F. et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3359. DOI: 10.1136/bmj.k3359.
13. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M., Kastelein J.J.P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(21):2195–2207. DOI: 10.1056/nejmoa0807646.
14. Литовский И.А., Гордиенко А.В., Сотников А.В. Достаточно ли обоснованы цели, к которым мы стремимся? *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(4):10–23. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23.
15. De Lorgeril M., Salen P., Abramssojn J., Dodin S., Hamazaki T., Kostucki W. et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin. JUPITER controversy: A critical reappraisal. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(12):1032–1036. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.184.
16. Медведев Ж. Холестерин: наш друг или враг? Из полемических заметок биохимика. *Наука и жизнь*. 2008;(1):60–64.
17. Журавлева М.В. Первичная и вторичная профилактика атеросклероза. *Врач*. 2011;(5):45–49.
18. Затеишиков Д.А. Лечение атеросклероза: насколько важно действие статинов на уровень холестерина? *Фарматека*. 2003;69(6):39–44.
19. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M.; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286(1):64–70. DOI: 10.1001/jama.286.1.64.
20. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P., Long J.M., Fitch L.L., Campbell G.S. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia – Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N. Engl. J. Med.* 1990;323(14):946–955. DOI: 10.1056/nejm199010043231404.
21. Andrews T.C., Raby K., Barry I., Naimi C.L., Allred E., Ganz P. et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation*. 1997;95(2):324–328. DOI: 10.1161/01.cir.95.2.324.
22. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. *Український кардіологічний журнал*. 2010;3:7–35.
23. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363–369. DOI: 10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
24. Diamond D.M., Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):201–210. DOI: 10.1586/17512433.2015.1012494.
25. Фесенко Э.В., Прошаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статинотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;(2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (дата обращения: 22.11.2021).
26. Васюк Ю.А., Атрощенко Е.С., Ющук Е.Н. Плейотропные эффекты статинов – данные фундаментальных исследований. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2006;29(5):228–237.

27. Horton R.A. A bad misrepresentation. Letter to Theheartorg forum, 2004. URL: www.theheart.org
28. Be Lorgeril M., Rabaeus M. Beyond confusion and controversy, can we evaluate the real efficacy and safety of cholesterol lowering with statins? *J. Controvers. Biomed. Res.* 2016;1(1):67–92. DOI: 10.15586/jcbmr.2015.11.
29. Kuklina E.V., Yoon P.W., Keenan N.L. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1999–2006. *JAMA.* 2009;302(19):2104–2110. DOI: 10.1001/jama.2009.1672.
30. Nilsson S., Molstad S., Karlberg C., Karlsson J.E., Persson L.C. No connection between the level of exposition to statins in the population and the incidence/mortality of acute myocardial infarction: An ecological study based on Sweden's municipalities. *J. Negat. Results Biomed.* 2011;10:6. DOI: 10.1186/1477-5751-10-6.
31. Vancheri F., Backlund L., Strender L.E., Godman B., Wettermark B. Time trends in statin utilisation and coronary mortality in Western European countries. *BMJ Open.* 2016;6(3):e010500. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010500.
32. Kristensen M.L., Christensen P.M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open.* 2015;5(9):e007118. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007118.
33. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М.: Медицина; 1983:352.
34. Takeuchi N., Yamamura Y., Katayama Y., Hayashi C., Uchida K. Impairment of feed back control and induction of cholesterol synthesis in rats by aging. *Exp. Gerontol.* 1976;11(3–4):121–126. DOI: 10.1016/0531-5565(76)90021-8.
35. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2248–2261. DOI: 10.1056/nejmoa0706201.
36. Koren M.J., Hunninghake D.B.; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: The ALLIANCE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(9):1772–1779. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.053.
37. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *Lancet.* 2016;388(10059):2532–2561. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31357-5.
38. Phillips P.S., Haas R.H., Bannykh S., Hathaway S., Gray N.L., Kimura B.L. et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann. Intern. Med.* 2002;137(7):581–585. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009.
39. Okuyama H., Langsjoen P.H., Hamazaki T., Ogushi Y., Hama R., Kobayashi T. et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):189–199. DOI: 10.1586/17512433.2015.1011125.
40. Meador B.M., Huey K.A. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve.* 2010;42(4):469–479. DOI: 10.1002/mus.21817.
41. Lee D.S., Markwardt S., Goeres L., Lee C.G., Eckstrom E., Williams C. et al. Statins and physical activity in older men: The osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern. Med.* 2014;174(8):1263–1270. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.2266.
42. Mausner-Fainberg K., Luboshits G., Mor A., Maysel-Auslender S., Rubinstein A., Keren G. et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells. *Atherosclerosis.* 2008;197(2):829–839. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.031.
43. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E.L., Buckley B.M., Cobbe S.M. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623–1630. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11600-x.
44. Wenger N.K., Lewis S.J., Herrington D.M., Bittner V., Welty F.K.; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2007;147(1):1–9. DOI: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00002.
45. Ravnskov U., Rosch P.J., McCully K.S. The statin-low cholesterol – cancer. *QJM.* 2012;105(4):383–388. DOI: 10.1093/qjmed/hcr243.
46. Goldstein M.R., Mascitelli L., Pezzetta F. Do statins prevent or promote cancer? *Curr. Oncol.* 2008;15(2):76–77. DOI: 10.3747/co.v15i2.235.
47. Cederberg H., Stancakova A., Yaluri N., Modi S., Kuusisto J., Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: A 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia.* 2015;58(5):1109–1117. DOI: 10.1007/s00125-015-3528-5.
48. AhmadizarF., Ochoa-Rosales C., GlisicM., Franco O.H., Muka T., Stricker B.H. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019;85(5):993–1002. DOI:10.1111/bcp.13898.
49. Casula M., Mozzamca F., Scotti L., Tragni E., Pirillo A., Corrao G. et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(5):396–406. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.
50. Crandall I.P., Mather K., Rajpathak S.N., Goldberg R.B., Watson K., Foo S. et al. Statin use and risk of developing diabetes: Results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2017;5(1):e000438. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000438.
51. Evans M.A., Golomb B.A. Statin-associated adverse cognitive effects: Survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy.* 2009;29(7):800–811. DOI: 10.1592/phco.29.7.800.
52. Muldoon M.F., Ryan C.M., Sereika S.M., Flory J.D., Manuck S.B. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am. J. Med.* 2004;117(11):823–829. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.041.
53. Kang J.H., Kao L.T., Lin H.C., Tsai M.Ch., Chung S.D. Statin use increases the risk of depressive disorder in stroke patients: A population-based study. *J. Neurol Sci.* 2015;348(1–2):89–93. DOI: 10.1016/j.jns.2014.11.013.
54. Solomon H., Samarasinghe Y.P., Feher M.D., Man J., Rivas-Toro H., Lumb P.J. et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60(2):141–145. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.00793.x.
55. Antoniou T., Zheng H., Singh S., Juurlink D.N., Mamdani M.M., Gomes T. Statins and the risk of herpes zoster: A population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58(3):350–356. DOI: 10.1093/cid/cit745.
56. Davison K.M., Kaplan B.J. Lipophilic statin use and suicidal ideation in a sample of adults with mood disorders. *Crisis.* 2014;35(4):278–282. DOI: 10.1027/0227-5910/a000260.
57. Hill A.B. The environment and disease: Association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* 1965;58(5):295–300. DOI: 10.1177/003591576505800503. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.122.

## References

1. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(2):3757. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
2. Nebieridze D.V., Meliya A. High-risk patients: Modern treatment strategy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(6):97–101. (In Russ.).
3. Bareter P.J., Piiranik R., Rye K.A. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2007;9(6):493–498. DOI: 10.1007/bf02938394.
4. Gotto A.M. Jr. High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2002;144(6):33–42. DOI: 10.1067/mhj.2002.130301.
5. Shah P.K., Kaul I.S., Nilsson J., Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation.* 2001;104(19):2376–2383. DOI: 10.1161/hc4401.098467.
6. Rosenberg H., Mascitelli L., Pezzetta F., Goldstein M.R. Statin therapy in women: Concerns and caution. *Int. J. Cardiol.* 2010;144(1):145–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.122.
7. Taylor F., Ward K., Moore T.H.M., Burke M., Smith G.D., Casas J.P. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;(1):CD004816. DOI: 10.1002/14651858.cd004816.pub4.
8. Safina D.D., Ziganshina L.E. Statins and primary prevention of cardiovascular diseases: is there any point? *Kazan Medical Journal.* 2013;94(6):924–932. (In Russ.).
9. Ridker P.M., Lonn E., Paynter N.P., Glynn R., Yusuf S. Primary prevention with statin therapy in the elderly. New meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation.* 2017;135(20):1979–1981. DOI: 10.1161/circulationaha.117.028271.
10. Han H.H., Sutin D., Williamson D., Davis B.R., Piller L.B., Pervin H. et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults. The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2017;177(7):955–965. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1442.
11. Mallamac F. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393(10170):407–415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.

12. Ramos R., Comas-Cuñt M., Martí-Lluch J.R., Elisabeth Balló E., Ponjoan A., Cabratosa L.F. et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3359. DOI: 10.1136/bmj.k3359.
13. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M., Kastelein J.J.P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(21):2195–2207. DOI: 10.1056/nejmoa0807646.
14. Litovskij I.A., Gordienko A.V., Sotnikov A.V. Controversial issues of pathogenesis and lipid-lowering therapy of atherosclerosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019;28(4):10–23. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2019-4-10-23.
15. De Lorgeril M., Salen P., Abramsojn J., Dodin S., Hamazaki T., Kostucki W. et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin. JUPITER controversy: A critical reappraisal. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(12):1032–1036. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.184.
16. Medvedev Z.H. Cholesterol: Our friend or enemy? From the polemical notes of a biochemist. *Science and Life*. 2008;(1):60–64. (In Russ.).
17. Zhuravleva M.V. Primary and secondary prevention of atherosclerosis. *Vrach*. 2011;(5):45–49. (In Russ.).
18. Zateishikov D.A. Treatment of atherosclerosis: how important is the effect of statins on cholesterol level? *Farmateka*. 2003;69(6):39–44. (In Russ.).
19. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M.; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286(1):64–70. DOI: 10.1001/jama.286.1.64.
20. Buchwald H., Varco R.L., Matts J.P., Long J.M., Fitch L.L., Campbell G.S. et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia – Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N. Engl. J. Med.* 1990;323(14):946–955. DOI: 10.1056/nejm199010043231404.
21. Andrews T.C., Raby K., Barry I., Naimi C.L., Allred E., Ganz P. et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation*. 1997;95(2):324–328. DOI: 10.1161/01.cir.95.2.324.
22. Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus V.V. Cholesterol and atherosclerosis: Traditional views and modern ideas. *Ukrainian Cardiological Journal*. 2010;(3):7–35. (In Russ.).
23. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363–369. DOI: 10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c.
24. Diamond D.M., Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):201–210. DOI: 10.1586/17512433.2015.1012494.
25. Fesenko E.V., Proshaev K.I., Polyakov V.I. Pleiotropic effects of statins therapy and their role in overcoming polymorbidity. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;(2). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5773> (available: 22.11.2021). (In Russ.).
26. Vasyuk Yu.A., Atroschenko E.S., Yushchuk E.N. Pleiotropic effects of statins - basic research data. *Heart*. 2006;29(5):228–237. (In Russ.).
27. Horton R.A. A bad misrepresentation. Letter to Theheartorg forum, 2004. URL: [www.theheart.org](http://www.theheart.org)
28. Be Lorgeril M., Rabaeus M. Beyond confusion and controversy, can we evaluate the real efficacy and safety of cholesterol lowering with statins? *J. Controvers. Biomed. Res.* 2016;1(1):67–92. DOI: 10.15586/jcbmr.2015.11.
29. Kuklina E.V., Yoon P.W., Keenan N.L. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1999–2006. *JAMA*. 2009;302(19):2104–2110. DOI: 10.1001/jama.2009.1672.
30. Nilsson S., Molstad S., Karlberg C., Karlsson J.E., Persson L.C. No connection between the level of exposition to statins in the population and the incidence/mortality of acute myocardial infarction: An ecological study based on Sweden's municipalities. *J. Negat. Results Biomed.* 2011;10:6. DOI: 10.1186/1477-5751-10-6.
31. Vancheri F., Backlund L., Strender L.E., Godman B., Wettermark B. Time trends in statin utilisation and coronary mortality in Western European countries. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010500. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010500.
32. Kristensen M.L., Christensen P.M., Hallas J. The effect of statins on average survival in randomised trials, an analysis of end point postponement. *BMJ Open*. 2015;5(9):e007118. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007118.
33. Lopuhin Yu.M., Archakov A.I., Vladimirov Yu.A., Kogan E.M. Cholesterinosis. Moscow: Medicine; 1983:352. (In Russ.).
34. Takeuchi N., Yamamura Y., Katayama Y., Hayashi C., Uchida K. Impairment of feed back control and induction of cholesterol synthesis in rats by aging. *Exp. Gerontol.* 1976;11(3–4):121–126. DOI: 10.1016/0531-5565(76)90021-8.
35. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2248–2261. DOI: 10.1056/nejmoa0706201.
36. Koren M.J., Hunninghake D.B.; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: The ALLIANCE study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(9):1772–1779. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.053.
37. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–2561. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31357-5.
38. Phillips P.S., Haas R.H., Bannykh S., Hathaway S., Gray N.L., Kimura B.L. et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann. Intern. Med.* 2002;137(7):581–585. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00009.
39. Okuyama H., Langsoen P.H., Hamazaki T., Ogushi Y., Hama R., Kobayashi T. et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8(2):189–199. DOI: 10.1586/17512433.2015.1011125.
40. Meador B.M., Huey K.A. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. *Muscle Nerve*. 2010;42(4):469–479. DOI: 10.1002/mus.21817.
41. Lee D.S., Markwardt S., Goeres L., Lee C.G., Eckstrom E., Williams C. et al. Statins and physical activity in older men: The osteoporotic fractures in men study. *JAMA Intern. Med.* 2014;174(8):1263–1270. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.2266.
42. Mausner-Fainberg K., Luboshits G., Mor A., Maysel-Auslender S., Rubinstein A., Keren G. et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):829–839. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.031.
43. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., Bollen E.L., Buckley B.M., Cobbe S.M. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623–1630. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)11600-x.
44. Wenger N.K., Lewis S.J., Herrington D.M., Bittner V., Welty F.K.; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2007;147(1):1–9. DOI: 10.7326/0003-4819-147-1-200707030-00002.
45. Ravnskov U., Rosch P.J., McCully K.S. The statin-low cholesterol – cancer. *QJM*. 2012;105(4):383–388. DOI: 10.1093/qjmed/hcr243.
46. Goldstein M.R., Mascitelli L., Pezzetta F. Do statins prevent or promote cancer? *Curr. Oncol.* 2008;15(2):76–77. DOI: 10.3747/co.v15i2.235.
47. Cederberg H., Stancakova A., Yaluri N., Modi S., Kuusisto J., Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: A 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015;58(5):1109–1117. DOI: 10.1007/s00125-015-3528-5.
48. Ahmadizar F., Ochoa-Rosales C., Glisic M., Franco O.H., Muka T., Stricker B.H. Associations of statin use with glycaemic traits and incident type 2 diabetes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019;85(5):993–1002. DOI: 10.1111/bcp.13898.
49. Casula M., Mozzamca F., Scotti L., Tragni E., Pirillo A., Corrao G. et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(5):396–406. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.03.001.
50. Crandall I.P., Mather K., Rajpathak S.N., Goldberg R.B., Watson K., Foo S. et al. Statin use and risk of developing diabetes: Results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2017;5(1):e000438. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-000438.
51. Evans M.A., Golomb B.A. Statin-associated adverse cognitive effects: Survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy*. 2009;29(7):800–811. DOI: 10.1592/phco.29.7.800.
52. Muldoon M.F., Ryan C.M., Sereika S.M., Flory J.D., Manuck S.B. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am. J. Med.* 2004;117(11):823–829. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.041.
53. Kang J.H., Kao L.T., Lin H.C., Tsai M.Ch., Chung S.D. Statin use increases the risk of depressive disorder in stroke patients: A population-based study. *J. Neurol. Sci.* 2015;348(1–2):89–93. DOI: 10.1016/j.jns.2014.11.013.
54. Solomon H., Samarasinghe Y.P., Feher M.D., Man J., Rivas-Toro H., Lumb P.J. et al. Erectile dysfunction and statin treatment in high cardiovascular risk patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2006;60(2):141–145. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.00793.x.
55. Antoniou T., Zheng H., Singh S., Juurlink D.N., Mamdani M.M., Gomes T. Statins and the risk of herpes zoster: A population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2014;58(3):350–356. DOI: 10.1093/cid/cit745.

56. Davison K.M., Kaplan B.J. Lipophilic statin use and suicidal ideation in a sample of adults with mood disorders. *Crisis*. 2014;35(4):278–282. DOI: 10.1027/0227-5910/a000260.
57. Hill A.B. The environment and disease: Association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* 1965;58(5):295–300. DOI: 10.1177/003591576505800503.

### Информация о вкладе авторов

Васильев А.П. – создание основной концепции, сбор информации и написание текста обзора.

Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. – редакционная и научная правка.

Все авторы ознакомлены со статьей и согласны к опубликованию статьи.

### Information on author contributions

Vasiliev A.P. – creation of the main concept, collection of information, and writing the text of the review.

Vasiliev A.P. and Streltsova N.N. – editorial and scientific revision.

All authors approve the content of the manuscript and agree to its publication.

### Сведения об авторах

**Васильев Александр Петрович**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, научный отдел клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4931-5383.

E-mail: [sss@infarkta.net](mailto:sss@infarkta.net).

**Стрельцова Нина Николаевна**, научный сотрудник, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, научный отдел клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8675-9103.

E-mail [sss@infarkta.net](mailto:sss@infarkta.net).

### Information about the authors

**Alexander P. Vasiliev**, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4931-5383.

E-mail: [sss@infarkta.net](mailto:sss@infarkta.net).

**Nina N. Streltsova**, Research Scientist, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-8675-9103.

E-mail: [sss@infarkta.net](mailto:sss@infarkta.net).

 **Alexander P. Vasiliev**, e-mail: [sss@infarkta.net](mailto:sss@infarkta.net).

 **Васильев Александр Петрович**, e-mail: [sss@infarkta.net](mailto:sss@infarkta.net).

Received August 23, 2021

Поступила 23.08.2021