Метааналіз даних щодо впливу статинів на перебіг COVID-19

Із моменту початку нової пандемії коронавірусної хвороби 2019 р. було багато дискусій щодо перепрофілювання наявних препаратів для лікування COVID-19, одними з яких є статини. C.S. Kow та S.S. Hasan (2020) провели метааналіз з метою узагальнення доступних на сьогодні даних щодо впливу статинів на клінічний перебіг COVID-19. Отримані результати опубліковані у виданні The American Journal of Cardiology (2020; 134: 153-155).

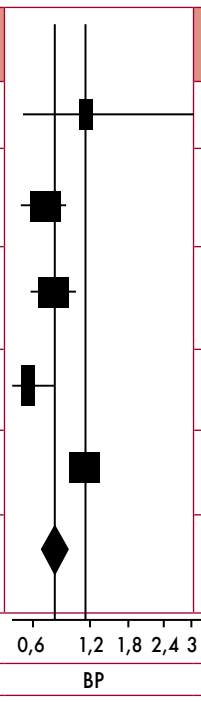
Існують дві протилежні точки зору стосовно впливу статинів на клінічний перебіг COVID-19. Так, при коронавірусній хворобі може спостерігатися порушення регуляції білка гена мієлоїдного диференціювання первинної відповіді (MYD) 88-го шляху, що призводить до тотального запалення (Yuan, 2015; Yuan et al., 2014). Цей патогенетичний механізм асоціювався з поганим прогнозом при інших коронавірусних інфекціях. Статини є відомими інгібіторами MYD88 і можуть стабілізувати рівень MYD88 при зовнішніх стресах, що дозволяє припустити їхню роль у захисті пацієнтів із COVID-19 від розвитку пригнічувальних запальних реакцій (Totura et al., 2015). Крім того, відомо, що статини експериментально підвищують експресію ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ-2) і тому здатні виконувати захисну функцію щодо пошкодження легень, викликаного коронавірусом (Li et al., 2013).

З іншого боку, статини викликають дефіцит вмісту ендогенного холестерину в клітинах, що призводить до посилення регуляції рецепторів ліпопротеїнів низької щільності. Своєю чергою це зумовлює постійне включення екзогенного холестерину в клітинну мембрану і подальше утворення множинних ліпідних плотів, що може підвищувати доступність для коронавірусів (Shresta et al., 2020). E.B. Thorp та T.M. Gallagher (2004) стверджують, що статини здатні спричиняти розвиток тяжчого перебігу COVID-19 через активацію інфламасомного шляху при гострому респіраторному дистрес-синдромі, що зумовлює підвищення рівня прозапального інтерлейкіну-18 і подальшого цитокінового шторму (Goldstein et al., 2020; Rogers et al., 2019).

Щоб узагальнити наявні дані про вплив статинів на клінічні результати COVID-19, C.S. Kow та S.S. Hasan (2020) провели метааналіз досліджень. Були враховані дані пацієнтів із підтвердженим COVID-19 для порівняння ризику тяжких захворювань та/або смертності серед осіб, що отримували статини, порівняно з тими, хто їх не приймав. Внаслідок пошуку даних було виявлено 274 потенційні роботи. Після дедуплікації та застосування критеріїв прийнятності до метааналізу включили чотири дослідження із загальною кількістю 8990 хворих на COVID-19. Характеристики дослідження наведені в таблиці.

Об'єднаний аналіз виявив достовірно нижчий ризик тяжкого захворювання або смерті в осіб із COVID-19 при застосуванні статинів (об'єднаний відносний ризик [ВР] 0,70; 95% ДІ 0,53-0,94) порівняно з тими, хто не отримував даних препаратів (рисунок). Поточні результати свідчать про зменшення кількості тяжких чи летальних наслідків на 30% і дискредитують припущення про шкоду використання статинів у пацієнтів із COVID-19.

Відкритою лишається низка питань щодо режиму застосування статинів для лікування COVID-19, хоча, за наявними даними, статинотерапія середньої та високої інтенсивності може бути ефективною. Необхідне проведення додаткових проспективних досліджень, щоб підтвердити отримані науковцями висновки.



Дослідження	ВР	НМДІ	ВМДІ	Значущість, %
Yan et al., Китай	0,98	0,32	2,99	5,60
Zhang et al., Китай (смертність)	0,58	0,43	0,80	24,60
Zhang et al., Китай (тяжкість)	0,69	0,56	0,85	29,20
Rodriguez-Nava et al., США	0,38	0,18	0,77	10,80
Grasselli et al., Італія	0,98	0,81	1,20	29,70
Разом (випадкові ефекти)	0,70	0,53	0,94	100,00

Рисунок. Об'єднаний ризик смертності та/або тяжкості захворювання у пацієнтів із COVID-19, які приймали або не приймали статини

Примітки: НМДІ – нижня межа довірчого інтервалу, ВМДІ – верхня межа довірчого інтервалу; неоднорідність: I^2=71%; p=0,01.

Експертна думка

Статини як ефективна допомога у виживанні хворих на COVID-19

Олена Акіндинівна Коваль, д. мед. н., професорка кафедри внутрішньої медицини 3 Дніпропетровської медичної академії МОЗ України зауважила, що на сьогодні були відсутні чіткі клінічні докази із приводу того, що статини є безперечно корисними для хворих на COVID-19. Тому проведений високоякісний метааналіз наявних даних, що охоплює доволі велику когорту пацієнтів, є вкрай актуальним.

Але ще раніше, починаючи з квітня 2020 р., аналізуючи дані з лікарень та лабораторій, вже формувалося певне розуміння впливу статинів на перебіг COVID-19. Це давало можливість дійти низки висновків, що наразі підтвердилися результатами зазначеного метааналізу. Тож на сьогодні існують щонайменше чотири групи причин, що вказують на важливість статинотерапії.

По-перше, наявне супутнє серцево-судинне захворювання (ССЗ) або цукровий діабет (ЦД) є важливими факторами ризику ускладненого перебігу чи несприятливих наслідків COVID-19. Так, було проведене дослідження за участю 138 тяжкохворих, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії з COVID-19, серед яких 25% мали ССЗ порівняно з 10,8% (p=0,04) у звичайних відділеннях, та, відповідно, ЦД мали 22,2 і 5,9% (p=0,009). В іншому випробуванні з-поміж 191 померлого ЦД був виявлений у 31% порівняно з 14% серед тих, хто вижив (p=0,0051). Аналогічно щодо ішемічної хвороби серця (ІХС): 24 та 1% (p<0,0001) відповідно. Ці дані також підтверджено у великій когорті з 1099 хворих. ЦД мали 16,2% осіб у тяжкому стані та 5,7% – нетяжких пацієнтів, ІХС – 5,8 і 1,8% відповідно.

По-друге, більшість несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ССЗ або ЦД та COVID-19 можуть бути попереджені статинами. Тому такі хворі обов'язково мають отримувати статинотерапію для запобігання розвитку серцево-судинних подій, а також зниження ризику тяжкого перебігу чи смерті від ускладнень COVID-19.

По-третє, починаючи з 2000 р., доступні результати доволі глибоких попередніх досліджень щодо можливостей статинів впливати на імунну відповідь загалом та покращувати перебіг і наслідки респіраторних вірусних інфекцій, включно із SARS-CoV.

По-четверте, наявні епідеміологічні дані стосовно зниження частоти розвитку вірусних пневмоній на тлі застосування статинів.

Так, у масштабному когортному дослідженні (n=76 232) було доведене зниження ризику смерті від хронічних обструктивних захворювань легень і грипу в пацієнтів, які отримували лікування статинами, порівняно з тими, хто їх не приймав. Аналіз даних іншого випробування у 3043 госпіталізованих хворих із сезонним грипом (2007-2008 рр.) показав невеликий, але статистично достовірний захисний ефект статинів у зменшенні летальних випадків через грип. У 1520 пацієнтів, які поступили до стаціонара із приводу пандемічного грипу H1N1 (2009 р.), також спостерігався невеликий, але клінічно значущий протективний вплив статинів.

У 2014 р. під час спалаху вірусної лихоманки Ебола у вогнищі епідемії в Сьєрра-Леоне в Африці була спроба лікування статинами. Зокрема, 100 пацієнтів отримували розувастатин у комбінації з БРА, після чого лікарі відмічали значне поліпшення їхнього стану. Незважаючи на те, що контрольованого дослідження не проводили, дані були опубліковані як клінічні спостереження.

На даний час на тлі пандемії COVID-19 все більшу увагу стала привертати імунологічна протидія впливу вірусу SARS-CoV2 за допомогою різноманітних, а не лише специфічних імунотропних препаратів, як-то тоцилізумаб, довенні імуноглобуліни тощо. Чи є підстави вважати такими і статини, адже їхні протизапальні ефекти (зниження СРБ) загальновідомі? Так, підстави є. Ще 2000 р. група імунологів S.S. Kwak et al. із Базельського інституту імунології (Швейцарія) виявила, що статини впливають на експресію молекул головного комплексу гістосумісності II типу і прямо залучені в активацію Т-лімфоцитів, а також інтенсивність їхньої відповіді на гама-інтерферон. До того ж вони є своєрідними супресорами-модуляторами клітинної імунної відповіді, але за умов її активації вірусами або антигенами трансплантата. За цим самим механізмом відбувається активація ендотеліальних клітин та макрофагів. **Таким чином, зазначені властивості статинів можна використовувати для зменшення гіперактивації імунної відповіді на SARS-CoV-2 та подолання подальших автоімунних розладів** (наприклад, синдрому Кавасакі, про що вже доповідали британські лікарі).

Цьогоріч у жовтні S. Copsel et al. (2020) опублікували дані щодо ефекту статинів на регуляторну субпопуляцію Т-лімфоцитів (T-reg), активність яких важлива для запобігання розвитку автоімунних захворювань та сприяє протизапальному потенціалу тканинного середовища. Не останню роль відіграє вплив статинів на класичний шлях активації гуморальної відповіді через NF-kB і, певною мірою, – на цитокіновий шторм із пригніченням експресії гена MYD88, що значно посилюється при впливі коронаровірусу SARS-CoV-2. При цьому виробляється велика кількість інтерферону 1-го типу з розвитком подальшого нерегульованого системного запалення. Особливо значущим є факт, що **вплив статинів на всі перелічені механізми відбувається за умов їхньої активації, без пригнічення у разі відсутності подразників, тобто є імуномодулюючим**.

Слід зважати також на додаткові механізми, а саме безпосередній вплив на АПФ 2-го типу та зменшення виділення агресивних прозапальних лейкотрієнів 4-ї серії за рахунок зниження рівня холестерину в мембранах не лише печінкових, але й імунних клітин та фагоцитуючих лейкоцитів.

Ще один важливий механізм впливу, максимально виражений у розувастатину, – це протидія формуванню тромболейкоцитарних агрегатів і роз'єднання тим самим процесів запалення та тромбоутворення, що є дійсно критичним для перебігу COVID-19. Механізми антитромботичного впливу розуватстатину стали відомі не так давно. Але клінічні підтвердження були отримані значно раніше – у випробуванні JUPITER (2004) та найбільшому метааналізі Kunutsor et al. (2017), до якого увійшло 13 когортних (**n=3 148 259!**) і 21 плацебо-контрольоване дослідження (n=118 464), зі зниженням венозного тромбоемболізму до 25%, з максимальним впливом розувастатину – до 43%.

Також слід зазначити, що, відповідно до найбільших американських баз даних стосовно хворих на COVID-19 з ураженням печінки та гіперферментемією, не виключене призначення статинів у гострому періоді, якщо рівні трансаміназ не перевищують норму втричі. З цих міркувань найбезпечнішим є призначення розувастатину, оскільки він має мінімальний метаболізм у печінці та ризик взаємодії з іншими ліками.

Дуже важливими є факт високої безпечності сучасних потужних статинів та наявність їхніх якісних генериків, таких, наприклад, як **Роксера®**. Це дозволяє більш ефективно та раціонально використовувати обмежені ресурси охорони здоров'я в період пандемії.

Наразі спеціальні клінічні випробування впливу статинотерапії на захист від вірусної пневмонії не проводили. Проте багато експертів стверджують, що наявних даних вже достатньо, щоб присвоїти лікуванню статинами рекомендацію категорії С.

Таким чином, обов'язково слід продовжувати застосування статинотерапії, якщо хворий вже її отримує. Крім того, необхідно призначати статини пацієнтам, що їх потребують, якомога раніше. Важливо використовувати хоча б середні, а краще високі дози препаратів у гострому періоді, що становить 40-80 мг для аторвастатину та 20-40 мг для розувастатину. Якщо існує ризик взаємодії з іншими ліками, наприклад при антибіотикотерапії, доцільно використовувати розувастатин.

Список літератури знаходиться в редакції

Таблиця. **Характеристики досліджень**

Дослі-дження	Країна	Дизайн	n пацієнтів	Вік	Режим приймання	Смертність			Тяжкий перебіг хвороби			Коригування коваріатів	ШНО
						пацієнти, які приймали статини	пацієнти, які не приймали статини	скорегована оцінка	пацієнти, які приймали статини	пацієнти, які не приймали статини	скорегована оцінка		
Yan et al.	Китай	Ретроспективне	610	48,8 (14,2)	Н/з	–	–	–	5/16; 31,3	123/594; 20,7	ВР=0,98 (0,32-2,99)	Вік, стать, індекс маси тіла	5/9
Zhang et al.	Китай	Ретроспективне багатоцентрове	4305	Статин: 66,0 (59,0-72,0) Нестатин: 57,0 (45,0-67,0)	Різні статини* Середня тривалість – 22 дні, середня доза (еквівалент аторвастатину) – 20 мг/добу	45/861; 5,2	325/3444; 9,4	ВР=0,58 (0,43-0,80)	–	–	ВР=0,69 (0,56-0,85)	Смертність: вік, стать і насичення киснем при надходженні Тяжкість: вік, стать, артеріальний тиск, раніше наявні супутні захворювання, показники тяжкості	8/9
Rodriguez-Nava et al.	США	Ретроспективне, єдиний центр	87	68 (58-75)	Аторвастатин у дозі 40 мг	Н/з	Н/з	ВР=0,38 (0,18-0,77)	–	–	–	Вік, АГ, ССЗ, інвазивна ШВЛ, тяжкість захворювання за критеріями Національного інституту здоров'я, кількість супутніх захворювань, ад'ювантна терапія	7/9
Grasselli et al.	Італія	Ретроспективне багатоцентрове	3988	63 (56-69)	Н/з	Н/з	Н/з	ВР=0,98 (0,81-1,20)	–	–	–	Вік, стать, тип респіраторної підтримки, супутні захворювання, терапія іАПФ, БРА, діуретиками, позитивний тиск у кінці видиху, фракція вдихуваного кисню, артеріальний парціальний тиск кисню / фракція вдихуваного кисню	7/9

Примітки: Н/з – не зазначено, ШНО – шкала Ньюкасл–Оттава, АГ – артеріальна гіпертензія, ССЗ – серцево-судинні захворювання, ШВЛ – штучна вентиляція легень, іАПФ – інгібітори АПФ, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину;
** аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, пітавастатин.*

Підготувала ***Наталія Нечипорук***

АТОРИС
таблетки
по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг
аторвастатин

ВАЛАРОКС
розувастатин /валсартан

Роксера®
розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астенія; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протеїнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатинкінази, а також підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі Р450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Аторис. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Склад.** 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин.. Код АТХ С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія (первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань і ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. Гепатобіліарні порушення: гепатит, холестаз, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. Загальні порушення: нездужання, пірексія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинкінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30–46%), ХС ЛПНЩ (41–61%), аполіпопротеїну В (34–50%) та ТГ (14–33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпіди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Валарокс. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВХ10. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину **II**. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину **II**. Валсартан не пригнічує ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин **I** на ангіотензин **II** і руйнує брадикінін, відповідно, він не підвищує рівні брадикініну або речовини Р і малоймовірно, що він буде асоціюватися з кашлем. Після призначення разової дози препарату антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску (АТ) досягається за 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідроки-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект – через 4 тижні. **Метаболізм.** Валсартан не біотрансформується значною мірою, лише близько 20% дози виводиться у формі метаболітів. Метаболізм розувастатину обмежений (близько 10%). **Показання.** Валарокс показаний як замісна терапія артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину в тих самих дозуваннях і які мають високий ризик розвитку серцево-судинного ускладнення або при наявності первинної гіперхолестеринемії, змішаної дисліпідемії, гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія; супутній прийом циклоспорину; вагітність та період годування груддю, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз; одночасне застосування з аліскіреном для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Діти віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Валарокс – 1 таблетка на добу. До переходу на Валарокс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза Валарокс повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу. **Побічні реакції.** Несприятливі реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короткочасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідала такій при застосуванні плацебо. Часто та дуже часто зустрічаються: запаморочення, головний біль, полінейропатія, втрата пам'яті, цукровий діабет, абдомінальний біль, нудота, запор, міалгія, астенія. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (http://www.krka.biz/en/) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

UA, 2020-0036402

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.