

Aim: To identify drug interactions of nirmatrelvir/ritonavir with medication for cardiovascular disease and type 2 diabetes in chronic pharmacotherapy, to assess the risk of potential drug-drug interactions, and to summarize clinically relevant interactions and thereby contribute to the reduction of the risk of adverse effects of pharmacotherapy.

Methods: The study was performed in public pharmacies and at the Infectious Diseases Clinic of the University Hospital Nitra. A total of 150 drugs in combination with nirmatrelvir/ritonavir were assessed. Drug interactions were validated using SmPC data and the Lexicomp and Liverpool COVID-19 drug interactions checker databases.

Results: Of the total number of drugs assessed (N=150), 31.3% showed interactions of variably different severity. 35% of the drugs were cardiovascular and 4.7% antidiabetic drugs. Of the drug interactions, 25% required dose adjustment or monitoring of therapy, 7.7% were severe interactions in which the drug was contraindicated, and 67.3% showed no interactions. For 42.9% of antidiabetic drugs, patients' clinical status needs to be monitored for the possible occurrence of drug adverse events.

Conclusion: Administration of nirmatrelvir/ritonavir is limited by the high prevalence of drug-drug interactions. This paper summarizes all clinically relevant interactions and is intended to contribute to reducing the risk of adverse drug therapy effects due to interactions.

Key words: nirmatrelvir/ritonavir, drug interactions, cardiovascular medication, type 2 diabetes, pharmaceutical care.

Úvod

Priebiehajúca pandémia ochorenia COVID-19 spôsobená vírusom SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) predstavuje vážne ohrozenie verejného zdravia miliónov ľudí v krajinách po celom svete (1). V posledných rokoch sme boli svedkami rozvoja ochorenia COVID-19, čo spolu s vysokou prevalenciou kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu viedlo k neočakávaným zmenám zdravotného stavu jednotlivcov a obrovskej záťaži zdravotných systémov po celom svete. Kardiovaskulárne ochorenia, ako aj diabetes mellitus 2. typu, resp. ich vzájomná kombinácia vyúsťujúca do klinického stavu označovaného ako metabolický syndróm, sú významným rizikovým faktorom pre zhoršenie priebehu ochorenia COVID-19 do závažnej formy vyžadujúcej hospitalizáciu a následnú intenzívnu starostlivosť (2–4). Navyše sa preukázal negatívny vplyv metabolického syndrómu na kognitívne funkcie starších pacientov (5–7) na podklade prebiehajúceho chronického zápalu. Tento zápal môže ďalej komplikovať liečbu pacientov predovšetkým v skorých štádiách infekcie COVID-19 v domácom prostredí. Kardiovaskulárne ochorenia a diabetes mellitus 2. typu vyžadujú dlhodobú chronickú farmakoterapiu a práve pacienti s týmito ochoreniami sú ohrození polypragmáciou a následne zvýšeným rizikom liekových interakcií s antivirotikami indikovanými ambulantným aj hospitalizovaným pacientom s ochorením COVID-19.

Nirmatrelvir/ritonavir sa indikuje na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých, ktorých stav nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom

a u ktorých je prítomný aspoň jeden rizikový faktor progresie do závažného priebehu COVID-19 (Tab. 1). V indikovaných prípadoch sa môže podať aj hospitalizovaným pacientom. Jeho účinnosť proti vírusu SARS-CoV-2 sa preukázala viacerými štúdiami (8–10). Tento liek môže indikovať všeobecný lekár pre dospelých alebo lekár v inom špecializačnom odbore. Liečba sa má podľa Metodického usmernenia MZ SR (2023) začať čím skôr, do 5 dní od nástupu prvých príznakov. V Českej republike sú indikačné kritériá pre preskripciu a úhradu tohto lieku obdobné.

Antivirotickú účinnosť kombinovaného lieku zabezpečuje prítomnosť dvoch liečiv – nirmatrelviru a ritonaviru. Nirmatrelvir je

peptidomimetický inhibítor hlavnej proteázy SARS-CoV-2 (Mpro), ktorý zabráňuje replikácii vírusu (11, 12). Ritonavir je HIV-1 proteázový inhibítor, ktorý priamo neovplyvňuje SARS-CoV-2 vírus, ale pôsobí ako silný inhibítor CYP3A4, čím blokuje metabolizmus nirmatrelviru a potenciuje jeho antivirotickú účinnosť (11, 13). Ritonavir inhibuje CYP3A4, 2D6 a P-glykoproteín a tým zvyšuje plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito enzýmovými systémami. Práve inhibícia CYP ritonavírom je podkladom pre vznik početných liekových interakcií, ktoré môžu viesť k zlyhaniu farmakoterapie chronických ochorení. Pred indikáciou kombinovaného lieku je nevyhnutné vyhodnotiť riziko liekových inter-

Tab. 1. Rizikové faktory pre rozvoj závažného priebehu ochorenia COVID-19 (Metodické usmernenie MZ SR č. Z023313, 2023)

Rizikové faktory pre rozvoj závažného priebehu ochorenia COVID-19	
Vek > 60 rokov	Obezita a BMI > 35 kg/m ²
Pacienti s artériovou hypertenziou v štádiu pokročilých orgánových komplikácií	Pacienti s chronickým ochorením pľúc s chronickou respiračnou insuficienciou a s exacerbáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu v minulosti
Pacienti s renálnym zlyhaním (CKD G3)	Pacienti s DM 1. typu alebo DM 2. typu s pokročilými chronickými komplikáciami
Pacienti s chronickým ochorením pečene v štádiu cirhózy alebo pokročilej fibrózy a prejavmi hepatálnej insuficiencie okrem prípadov vysoko pokročilej fibrózy pečene so stupňom fibrózy F4	Pacienti s ťažkou formou Parkinsonovej choroby a inými neurologickými ochoreniami s rizikom respiračného zlyhania pri ochorení COVID-19
Pacienti s chronickým srdcovocievnyim ochorením v štádiu srdcového zlyhávania alebo s významnou kardiálnou dekompenzáciou v minulosti	Imunokompromitovaní pacienti so závažnou poruchou imunity alebo pacienti s rizikom závažného priebehu infekcie ochorenia COVID-19 na základe rozhodnutia lekára (napr. pacienti s Downovým syndrómom a obezitou, pacienti na aktívnej hematooonkologickej liečbe, pacienti po orgánových transplantáciách alebo po transplantáciách krvotvorných buniek, pacienti so zle kontrolovanou infekciou HIV, pacienti na imunosupresívnej liečbe)

CKD G3 – mierne až stredne znížená glomerulárna filtrácia (štádium G3a) a stredne až výrazne znížená glomerulárna filtrácia (štádium G3b)