

akcií, ktoré sa môžu vyskytnúť pri aktuálnej chronickej farmakoterapii. SmPC nezahŕňa všetky potenciálne rizikové lieky vykazujúce liekové interakcie. Klinická prax si vyžaduje doplnenie ďalších údajov o bezpečnosti farmakoterapie COVID-19 pri kombinácii s chronicky užívanými liekmi (14). Celkový manažment farmakoterapie pacienta predchádza nežiaducim účinkom liekových interakcií. V našej práci sme sa zamerali na riziko a riešenie potenciálnych interakcií nirmatrelviru/ritonaviru s liekmi na kardiovaskulárne ochorenia a s perorálnymi antidiabetikami.

Vplyv na enzýmové systémy CYP odznieva približne 72 hodín od poslednej dávky daného lieku, keď dochádza k obnoveniu pečenných systémov (11). Ak je nutné prerušiť chronickú farmakoterapiu počas podávania nirmatrelviru/ritonaviru, liek sa do terapie opäť môže nasadiť až po uplynutí tohto času.

Cieľ práce

- Analýza farmakoterapie dospelých pacientov s akútnym ochorením COVID-19 z hľadiska výskytu liekových interakcií medzi liekom nirmatrelvir/ritonavir a liekmi užívanými v chronickej farmakoterapii hypertenzie, dyslipidémie, diabetes mellitus 2. typu.
- Zhodnotenie rizika potenciálnych interakcií a vytvorenie prehľadu potenciálnych interakcií kombinovaného antivirovika nirmatrelvir/ritonavir s liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém a perorálnymi antidiabetikami.
- Vypracovať súhrn potenciálnych interakcií z rôznych zdrojov kombinovaného antivirovika nirmatrelvir/ritonavir s liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém a antidiabetikami.
- Sumarizáciou všetkých klinicky významných interakcií prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie v dôsledku interakcií.

Metodika práce

Štúdia prebiehala od 1. 9. 2023 do 31. 12. 2023 v ôsmich verejných lekárnach a na Infekčnej klinike vo Fakultnej nemocnici Nitra. Liekové interakcie sme analyzovali na základe údajov v SmPC; licencovanej liekovej databáze Lexicomp a voľne dostupnej liekovej

databáze tzv. Liverpool COVID-19 drug interactions checker (LDICH) (15).

Do štúdie bolo zaradených celkovo 108 pacientov vo veku od 39 do 85 rokov, s priemerným vekom 71,45 rokov ($\pm$ SD 72,5 rokov), s chronickou farmakoterapiou kardiovaskulárnych ochorení a/alebo diabetes mellitus 2. typu, ktorým bol súčasne indikovaný liek nirmatrelvir/ritonavir na liečbu ochorenia COVID-19. Respondenti s neúplnou liekovou anamnézou boli vylúčení (N = 34). Demografické údaje a liekovú anamnézu sme získali z dispenzačných záznamov lekárenských softvérov (WinLSS a NRSYS) verejných lekární a z nemocničného informačného systému Xanta, ktoré poskytovali lekárenskú a ústavnú starostlivosť zaradeným respondentom.

Výsledky

V štúdiu sme posudzovali celkovo 150 liečiv, ktoré sa súčasne užívali s nirmatrelvirom/ritonavírom. Z toho 31,3 % (N = 47) vykazovalo liekové interakcie rôznej závažnosti (potenciálne slabá lieková interakcia, stredne závažná alebo závažná lieková interakcia) a 68,7 % nevykazovalo žiadne interakcie. Tretinu všetkých interagujúcich liekov (35 %; N = 52) tvorili lieky na kardiovaskulárne ochorenia a 4,7 % perorálne antidiabetiká.

Zo všetkých posudzovaných liekov uvedených v tejto práci sme mali možnosť overiť potenciálne liekové interakcie s nirmatrelvirom/ritonavírom pri 11,3 % (N = 17) liečiv podľa údajov SmPC a 98,7 % (N = 148) podľa uvedených liekových databáz.

Z liekov používaných na terapiu kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu sme celkovo identifikovali 25 % potenciálnych liekových interakcií (N = 13), ktoré si vyžadovali úpravu dávkovania a/alebo monitorovanie NÚL (Tab. 2). Závažné interakcie (7,7 %; N = 4), pri ktorých sa vyžaduje vysadenie interagujúceho lieku alebo použitie alternatívneho antivirovika, uvádza Tabuľka 3. Z kardiovaskulárnych liekov 67,3 % (N = 33) nevykazovalo žiadne liekové interakcie s nirmatrelvirom/ritonavírom (Tab. 4). Dve liečivá (3,8 %), molsidomín a trimetazidín, sa v uvedených databázach nenachádzali. Z perorálnych antidiabetík tri liečivá vykazovali potenciálnu liekovú interakciu s nirmatrelvirom/ritonavírom (Tab. 2).

Diskusia

Výskyt liekových interakcií u dospelých pacientov s chronickou farmakoterapiou kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu pri súčasnom podávaní nirmatrelviru/ritonaviru je častý a môže spôsobiť významné farmakoterapeutické problémy (12, 16–18). U našich pacientov sme identifikovali interakcie tohto lieku s kardiovaskulárnymi liekmi v 35 %, zväčša pri liekoch z ATC skupín kardiaká a antitrombotiká. Výsledky sú porovnateľné s publikovanou štúdiou (16), v ktorej bol výskyt týchto liekových interakcií na úrovni 38,4 %. Napriek krátkemu podávaniu nirmatrelviru/ritonaviru je riziko liekových interakcií vysoké z hľadiska ovplyvnenia účinnosti liečby základného ochorenia aj ochorenia COVID-19. V tejto skupine liekov 7,7 % liekových interakcií patrí medzi klinicky závažné, ktoré vyžadujú vysadenie interagujúceho lieku alebo použitie alternatívneho antivirovika (Tab. 3).

Rivaroxaban je podľa SmPC a liekových databáz silne interagujúci liek, preto sa jeho súbežné užívanie s nirmatrelvirom/ritonavírom neodporúča a je potrebné zvoliť vhodnejšie antivirovikum. Publikovaná prehľadová práca odporúča vysadiť rivaroxaban 24 – 36 hodín pred nasadením tohto kombinovaného lieku alebo podanie alternatívneho antikoagulancia (napr. enoxaparínu). Rivaroxaban sa môže znovu nasadiť najskôr 3 dni po ukončení terapie nirmatrelvirom/ritonavírom (19). Podľa autorov dvoch súčasných štúdií zníženie dávky rivaroxabanu na 10 mg/deň postačuje na udržanie počas terapie týmto liekom a výrazne sa tak zníži riziko krvácania (19, 20).

V prípade podávania antiarytmík (*propafenón*, *amiodarón*, *flekainid*, *donedarón*, *chinidín*) aj malé zmeny plazmatických koncentrácií liečiva môžu spôsobiť závažné arytmie (19). Súbežné podávanie týchto liečiv s nirmatrelvirom/ritonavírom je preto kontraindikované podľa všetkých dostupných údajov (SmPC, liekové databázy LDICH a Lexicomp). *Amiodarón* má biologický polčas 20 – 100 dní, čo neumožňuje prerušiť jeho podávanie a nasadiť uvedený kombinovaný liek. V prípade *ivabradínu* je biologický polčas 2 – 11 hodín. V oboch prípadoch je nutné zvážiť iné antivirovikum (19).