

Tab. 2. Závažné liekové interakcie alebo kontraindikácie, pri ktorých sa vyžadujú zásadné intervencie alebo zmena farmakoterapie

INTERVENČNÁ TABUĽKA				
Nirmatrelvir a ritonavir+	Liekové interakcie podľa:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1,2,3}
	SPC Paxlovidu ¹	Covid19-druginteractions.org ²	Lexicomp ³	
Liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy				
Domperidón	Neuvádza	Súčasné podávanie sa neodporúča! Domperidón sa metabolizuje CYP3A4. Súčasné podávanie môže ↑ expozíciu domperidónom a ↑ riziko kardiovaskulárnych NÚ domperidónu	Súčasné podávanie je kontraindikované!	Prerušit' užívanie domperidónu počas liečby N/R, návrat k farmakoterapii 3 dni po ukončení podávania N/R
Urogenitálny systém				
Tamsulosín	Neuvádza	Tamsulosín je metabolizovaný CYP3A4, menej významne CYP2D6. Pri súčasnom užívaní možno očakávať ↑ expozície tamsulosínom	Táto kombinácia je kontraindikovaná! Silné inhibítory CYP3A4 môžu ↑ sérovú koncentráciu tamsulosínu	Prerušit' podávanie tamsulosínu, návrat k farmakoterapii 3 dni po ukončení terapie N/R. Alternatívou je podávať tamsulosín v dávke 0,4 mg každý druhý deň. Je odporúčané monitorovať klinické príznaky hypotenzie. Vhodná alternatíva: finasterid
Anxiolytiká				
Diazepam	Súbežné používanie ritonaviru pravdepodobne ↑ plazmatické koncentrácie diazepam – ide o kontraindikáciu	Súčasné podávanie je kontraindikované! Inhibíciu CYP3A4 a CYP2C19 dochádza k ↑ sérových koncentrácií diazepam a hrozí výrazná sedácia a respiračný útlm. Tento účinok je znásobený dlhým biologickým polčasom aktívnych metabolitov diazepam	N/R môžu ↑ aj ↓ sérovú koncentráciu diazepam, keďže ritonavir je inhibítor CYP3A4 a CYP2C19, ktoré zasahujú do metabolizmu diazepam a môže zosilniť sedatívne účinky diazepam	Prerušit' podávanie diazepam počas liečby N/R, návrat k farmakoterapii je možný opäť 3 dni po ukončení antivirovej liečby
Antipsychotiká				
Kvetiapín	V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa očakáva ↑ koncentrácií kvetiapínu. Súbežné podávanie N/R a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže ↑ toxicitu kvetiapínu	Súčasné podávanie sa neodporúča! Silné inhibítory CYP3A4 vedú k ↑ plazmatických koncentrácií kvetiapínu	Inhibítory CYP3A4 môžu ↑ sérovú koncentráciu kvetiapínu. Odporúča sa redukovať dávku kvetiapínu až na jednu šestinú pôvodnej dávky a po vysadení N/R zvýšiť dávku 6-násobne	Ak je to možné, vyhnúť sa súčasnému podávaniu kvetiapínu a N/R. U pacientov s rizikom destabilizácie stavu je nutné ↓ dávku na jednu šestinú pôvodnej dávky po začatí liečby a podľa potreby sa opatrne titruje. Návrat k pôvodnému dávkovaniu sa odporúča 3 dni po ukončení terapie N/R
Respiračný systém				
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva výrazné ↑ plazmatických koncentrácií salmeterolu. Preto sa súbežné používanie neodporúča!	Súčasné podávanie sa neodporúča! Hrozí ↑↑ riziko kardiovaskulárnych NÚ (palpitácie, sínusová tachykardia a predĺženie QT intervalu)	Kombinácia je kontraindikovaná! Môže dôjsť k ↑ koncentrácie salmeterolu v sére, nakoľko N/R inhibuje CYP3A4. Je nutné vyhnúť sa používaniu salmeterolu	Táto kombinácia je kontraindikovaná! Je nutné zvoliť iné antivirotikum alebo bronchodilatancium
Vhodné alternatíva: aklidiniumbromid, formoterol, glykopyroniumbromid, idakaterol, ipratropiumbromid, montelukast, olodaterol, roflumilast, salbutamol, terbutalín, tiotropiumbromid, umeklidiniumbromid, vilanterol				
N/R – nirmatrelvir/ritonavir Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid ¹ , Liverpool COVID-19 drug interactions checker ² , Lexicomp ³				

(domperidón, tamsulosín, diazepam, kvetiapín, salmeterol), preto sa ich užívanie v tejto kombinácii neodporúča. 73 % liečiv nevykazovalo žiadne interakcie vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru.

Diskusia

Z celého súboru posudzovaných liečiv sme zaznamenali najvyšší výskyt liekových interakcií pri liečivách ovplyvňujúcich kardiovaskulárny systém (26 %, N = 12), nervový systém (26 %, N = 12), gastrointestinálny trakt (11 %, N = 5) a muskuloskeletálny systém (11 %, N = 5). V našom prvom príspevku sme sa zamerali na vyhodnotenie liekových interakcií

medzi liekmi indikovanými na liečbu kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu a nirmatrelvirom/ritonavírom. V tomto článku sa zameriavame na všetky ostatné liečivá, ktoré pacienti užívali v chronickej liečbe. Naše zistenia korešponujú s výsledkami štúdie Cantudo-Cuenca (7), ktoré zaznamenali najvyššiu prevalenciu liekových interakcií pri liekoch ovplyvňujúcich kardiovaskulárny systém (38,4%), nervový systém (27,6%) a gastrointestinálny trakt (15,3%).

Súbežné užívanie nirmatrelviru/ritonaviru s antidepresívami vykazovalo mierne alebo stredne závažné interakcie. *Sertralín* je metabolizovaný cestou CYP3A4, 2C19, 2B6 a je

substrátom P-glykoproteínu. V dôsledku inhibície CYP2D6 sa očakáva zvýšenie koncentrácií sertralínu (aj jeho hlavného metabolitu N-desmetylsertralínu) a viacerých antidepresív (17). Štúdia Marzolini a Gibbons (2016) (18) uvádza, že klinicky relevantná interakcia sa neočakáva pri liečivách metabolizovaných CYP2D6 (napr. antidepresíva), pretože nízke dávky ritonaviru len mierne inhibujú tento enzým. Interakcia sertralínu s nirmatrelvirom/ritonavírom nie je klinicky významná a kombinácia týchto liekov sa považuje za bezpečnú (9, 19).

Antiepileptiká v našom súbore pacienti neuzívali. Antiepileptiká patria medzi lieky s vysokým interakčným potenciálom, pre ich bezpečné