

Potenciál lékových interakcí kombinace nirmatrelvir + ritonavir v reálné klinické praxi

Jiří Slíva

Souhrn

Riziko těžkého průběhu infekce COVID-19 je u nakažených osob stále velmi aktuální. Vedle účinné prevence v podobě vakcinace jsme proto svědky nebývalého zájmu o vývoj efektivní cílené léčby. Předložený text pojednává o možném terapeutickém přínosu perorálně podávané kombinace nirmatrelviru s ritonavirem nabízející inovativní nástroj v boji s touto nemocí, a to v rámci vlastní analýzy rizika možných lékových interakcí na úrovni běžné každodenní klinické praxe.

Klíčová slova: COVID-19 | nirmatrelvir | ritonavir | bezpečnost | lékové interakce

Summary

The risk of severe course of COVID-19 infection is still very topical in infected people. In addition to effective prevention in the form of vaccination, we are therefore witnessing unprecedented interest in the development of effective targeted treatments. The presented text discusses the possible therapeutic benefit of the oral combination of nirmatrelvir with ritonavir, offering an innovative tool in the fight against this disease, within the framework of our own risk analysis of possible drug interactions at the level of everyday clinical practice.

Keywords: COVID-19 | nirmatrelvir | ritonavir | safety | drug interactions

Úvod

Infekce virem SARS-CoV-2, známá jako covid-19, si dle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) shromážděných ke konci dubna tohoto roku vyžádala bezmála 7 milionů obětí. Klinické projevy covidu-19 přitom varírují od zcela asymptomatického průběhu přes mírné projevy podobné nachlazení až k těžké hypoxii, respiračnímu a multiorgánovému selhání a smrti.¹ Po variantách alfa, beta, gama a delta viru SARS-CoV-2 se nejnovější varianta B.1.1.529, dnes známá jako omicron, stala celosvětově novou a záhy dominující hrozbou nejenom pro polymorbidní nemocné ve vyšším věku.² Je tomu tak i nyní, jakkoliv se u nás

příslušná protipandemická opatření již prakticky zcela uvolnila.

Virus SARS-CoV-2 obsahuje čtyři strukturální proteiny, včetně spike glykoproteinů (S), malých obalových glykoproteinů (E), glykoproteinových membrán (M), nukleokapsidy (N) a dalších doplňkových proteinů.³ S-protein je klíčový pro vazbu virové částice s angiotenzin konvertujícím enzymem 2 (ACE2) jakožto cílovým receptorem pro jeho vstup do hostitelských buněk. Prakticky okamžitě byl tak rozpoznán jako vhodná struktura z pohledu vývoje možných vakcín zabraňujících infekci. Právě ty jsou dnes odbornou veřejností považovány za nejvýznamnější a nejúčinnější nástroj proti pandemii covidu-19.⁴

Kromě vakcín bylo za dobu od vypuknutí pandemie prozkoumáno nebo schváleno mnoho nových léčivých látek určených pro boj s covidem-19, byť mnohdy šlo pouze o slepé uličky (např. antimalarika, antiparazitika, azalidy aj.). Některé z látek se však ukázaly být skutečně přínosem, ať již jde o remdesivir, favipiravir, molnupiravir, monoklonální protilátky (např. bamlanivimab aj.) a nejnověji o kombinaci nirmatrelviru s ritonavirem dostupnou v léčivém přípravku Paxlovid®.

Remdesivir byl ještě na přelomu roku mj. jediným antivirokem schváleným americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu infekce SARS-CoV-2. Je však určen výhradně k intravenóznímu podání, což

významně omezuje jeho klinické použití na nemocné s relativně pokročilým onemocněním vyžadujícím hospitalizaci. Podávání molnupiraviru působícího jako inhibitor RNA-dependentní RNA polymerázy vedlo k výraznému snížení počtu hospitalizací nebo úmrtí ve srovnání se skupinou s placebem ve studii fáze III zahrnující nehospitalizované dospělé s mírným až středně těžkým průběhem infekce a s nejméně jedním rizikovým faktorem. Bohužel je však spojováno s rizikem indukce mutací v lidské DNA a s urychlením vývoje nových virových variant.⁵ Terapeutická účinnost monoklonálních protilátek pak bohužel selhává u novějších virových variant. V portfoliu farmakoterapeutických možností s potenciálem využití u covidu-19 se tak zmíněná kombinace nirmatrelviru/ritonaviru (v ČR dostupná pod obchodním názvem Paxlovid®), i vzhledem k perorálnímu způsobu podání, jeví jako velmi perspektivní, zejména pak v kontextu stále přetrvávající pandemie.

Nirmatrelvir (PF-07321332) je perorálně podávané antivirotikum cílené na enzym viru SARS-CoV-2, cysteinovou proteázu podobnou 3-chymotrypsinu (Mpro).⁶ Mpro představuje atraktivní antivirový cíl, neboť je zcela klíčový pro cyklus virové replikace, tj. při zpracování virových polyproteinů na funkční jednotky. Současně má tak díky své specifitě účinku velmi nízkou pravděpodobnost mimocílové aktivity v buňkách lidského organismu.⁷ Nirmatrelvir vykazoval silnou inhibici Mpro aktivity a virové replikace v širokém spektru koronaviřů *in vitro*; na myším modelu bylo perorální podávání spojeno s titry SARS-CoV-2 v plicích, které byly významně nižší než titry spojené s placebem.⁶

Nirmatrelvir je metabolizován především prostřednictvím cytochromu P450 3A4.⁶ Jeho současné podávání s nízkou dávkou (100 mg) ritonaviru, tj. známým inhibitorem této izoformy cytochromu, tak zajišťuje zvýšení jeho systémové expozice (tj. působí jako „farmakokinetický enhancer“), a tedy podpoření jeho účinku. První studie u zdravých dobrovolníků

potvrdila příznivý bezpečnostní profil této kombinace až do nejvyšší hodnocené dávky a expozice (500 mg nirmatrelviru plus 100 mg ritonaviru 2× denně po dobu 10 dnů).

V návaznosti na uvedená zjištění byla v loňském roce realizována dvojitě zaslepená klinická studie fáze II/III EPIC-HR s cílem prověření léčebného účinku dané kombinace u symptomaticky nemocných nevakcinovaných nehospitalizovaných dospělých osob s vysokým rizikem progresu do těžkého průběhu nemoci covid-19.⁸

Pacienti byli v poměru 1 : 1 randomizováni tak, aby dostávali buď 300 mg nirmatrelviru plus 100 mg ritonaviru, nebo placebo každých 12 hodin po dobu pěti dnů. Primárně byla hodnocena nutnost hospitalizace související s covidem-19 nebo úmrtí z jakékoli příčiny do 28. dne.⁸

Randomizaci podstoupilo celkem 2 246 pacientů; 1 120 pacientů dostávalo nirmatrelvir plus ritonavir a 1 126 pacientům bylo podáváno placebo. V plánované průběžné analýze pacientů léčených do tří dnů po nástupu příznaků byl výskyt hospitalizace nebo úmrtí souvisejících s covidem-19 do 28. dne signifikantně nižší ve skupině s nirmatrelvirem než při volbě placeba, a to o 6,32 % (95% interval spolehlivosti [CI]: -9,04 až -3,59; $p < 0,001$). V aktivně léčené skupině nemocných nebyl zaznamenán žádný případ úmrtí, zatímco ve skupině s placebem zemřelo 27 z 385 (7,01 %) nemocných; analogický rozdíl v účinnosti byl zaznamenán i v konečné analýze studie. S tím korelovala i celková virová nálož, která byla nižší u nemocných v rameni nirmatrelviru s ritonavirem oproti nemocným v placebovém rameni v pátý den léčby.⁸

Výskyt nežádoucích příhod, které se objevily během léčebného období, byl přítom v obou skupinách podobný (jakékoli nežádoucí příhody – 22,6 % u nirmatrelviru plus ritonaviru vs. 23,9 % u placeba; závažné nežádoucí příhody – 1,6 % vs. 6,6 %; nežádoucí příhody vedoucí k vysazení léků nebo placeba – 2,1 % vs. 4,2 %). Dysgeuzie (5,6 % vs. 0,3 %) a průjem (3,1 % vs. 1,6 %) se vyskytovaly častěji

při podávání nirmatrelviru s ritonavirem než při podávání placeba.⁸

Uvedená data tak názorně ukazují, že léčba nirmatrelvirem plus ritonavirem v časných fázích onemocnění COVID-19 může zásadně potlačit progresi do závažného onemocnění a současně rychle snížit virovou zátěž SARS-CoV-2. V klinické praxi je však přesto patrná nemalá obava stran bezpečnosti užívání z důvodu potenciálu lékových interakcí dominantně plynoucích z inhibičního působení ritonaviru na cytochrom P450.

Ve světle dosud realizovaných klinických studií a srovnání terapeutické účinnosti různých antivirotik budiž zmíněna citace z Mezioborového stanoviska k použití antivirotik v léčbě a prevenci progresu covidu-19; z dokumentu vyplývá, že relativní riziko hospitalizace klesá při použití molnupiraviru o 30 %, remdesiviru o 87 % a nirmatrelviru o 89 %.⁹

Cíl práce

Za využití dat o spotřebě a preskripci nejčastěji užívaných léčivých přípravků u vybraných specializací jsme se rozhodli zmapovat nejčastější komitativní terapii nemocných s covidem-19.

Metodika

Zdroje dat

Analýza vychází primárně z dat registrů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS). Do analýzy byli zahrnuti všichni pacienti s pozitivním testem do 22. 9. 2022 nebo s vykázanou diagnózou COVID-19 dle MKN-10 do 29. 4. 2022. Celkem šlo o 4 078 065 pacientů. Předmětem analýzy byla veškerá evidovaná hrazená medikace* celé této sledované populace, a to za období od září 2019 do února 2022. Zkoumaný dataset obsahoval 87 510 512 záznamů (konkrétních preskripcí nebo aplikací léčiv), respektive 119 214 570 balení léčiv.

Pro účely identifikace lékařských odborností, u kterých se předpokládá

* Jedná se o veškeré hrazené léčivé přípravky vydané na recept i léky vykázané jako zvlášť účtované léčivé přípravky. V datech absentují léčiva, která nejsou plátcům péče zvlášť vykázaná, tj. především léčivé přípravky používané za hospitalizace, které jsou hrazeny v rámci lékového paušálu.

Tab. 1 Padesát nejčastěji předepisovaných léčivých látek napříč všemi specializacemi ve vztahu k možným zdravotním rizikům při kombinaci s léčivým přípravkem Paxlovid® (pokračování na další straně)

ATC skupina	Počet preskripcí*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
SODNÁ SŮL LEVOTHYROXINU	2 288 496	možná interakce	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	doporučení sledování hladiny TSH první měsíc po zahájení léčby	-	-	-
							-	souběžné užívání se zvýšenou opatrností	-	v LC zmíněn li-dokain a bupivakain
AMIDY	1 762 441	není zmíněn	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny LA z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	-	-	-	-
ATORVASTATIN	1 742 850	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	zvýšení hladiny atorvastatinu z důvodu inhibice CYP 3A4 a P-gp	snížení dávky atorvastatinu na nejnižší možnou úroveň	vzhledem ke krátkému trvání kúry je doporučeno pozastavení statinoterapie s obnovou léčby po 3 dnech po ukončení léčby Paxlovidem; je-li ve statinoterapii pokračováno, pak je doporučena redukce dávky atorvastatinu	vysadit	-
AMOXICILIN A INHIBITOR BETA-LAKTAMÁZY	1 724 958	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
ELEKTROLYTY	1 488 381	nejdou zmíněny	-	není zmíněno (bez interakce)	-	-	-	-	-	v LC nejsou uváděny; zřejmě bez výraznějšího rizika LI
OMEPRAZOL	1 445 928	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ	1 339 123	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
METFORMIN	1 276 405	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
ROSUVASTATIN	1 234 425	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	inhibice transportu pro nosuvastatinu v co nejnižších dávkách	podávání rosuvastatinu v co nejnižších dávkách	dočasné snížení dávky na 10 mg/den nebo kompletní vysazení	přechodně vysadit	-
DIKLOFENAK	1 217 276	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
NIMESULID	1 173 078	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
ALOPURINOL	1 158 673	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
METHYLPREDNISOLON	1 079 023	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
DIOSMIN, KOMBINACE	1 041 036	není zmíněn	není zmíněn	není zmíněno (bez interakce)	-	-	-	-	-	-

Tab. 1 Padesát nejčastěji předepisovaných léčivých látek... (pokračování z předchozí strany)

ATC skupina	Počet preskriptů*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
BISOPROLOL	988 934	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
METOPROLOL	951 519	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
DESLOATADIN	928 466	není zmíněn	není zmíněn	není zmíněno (bez interakce)	-	-	-	-	-	v LC zmíněno pouze riziko potenciálně slabé LI s loratadinem ve smyslu zvýšení jeho koncentrace pro inhibici CYP 3A4
PANTOPRAZOL	914 885	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
PERINDOPRIL	912 726	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
TRAMADOL A PARACETAMOL	891 294	není zmíněn	potenciální interakce (TRA)	potenciální interakce	velmi nízká	možné vyšší riziko NU nebo nižší účinnosti tramadolu z důvodu jeho omezené transformace na aktivní metabolit	-	možná potřeba upravit dávku dle potřeby	-	-
JINÁ ANTIBIOTIKA PRO LOKÁLNÍ APLIKACI	887 182	nejdou zmíněna	nejdou zmíněna	není zmíněno (bez interakce)	-	-	-	-	-	vzhledem ke způsobu podání riziko systémové LI velmi nízké
CHOLEKALCIFEROL	847 158	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	v LC zmíněn D2 i D3 se stejným výsledkem; kalcitriol zmíněn explicitně není
AMLODIPIN	729 801	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	zvýšení hladiny amlodipinu z důvodu inhibice CYP 3A4 a P-gp	pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků	doporučena redukce dávky amlodipinu na polovinu nebo podávání ob den (vzhledem k jeho dlouhému biol. poločas) s obnovením po 3 dnech po ukončení léčby; alternativou je možné vysazení léčby za pečlivého monitoringu TK	snížit dávku na 5 mg	-

Tab. 1 Padesát nejčastěji předepisovaných léčivých látek... (pokračování z předchozí strany)

ATC skupina	Počet preskriptorů*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
RAMIPRIL TELMISARTAN LEVOCETIRIZIN	666 829	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
	657 758	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
	656 047	není zmíněn	není zmíněn	není zmíněn (bez interakce)	-	-	-	-	-	dle LC racemický cetirizin nemá riziko LI
ESCITALOPRAM MOMETASON ALPRAZOLAM	655 028	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
	650 375	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
	639 710	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny alprazolamu z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	opatrnost při podávání	doporučení zvýšené opatrnosti po dobu léčby a po 3 dny po ukončení kury	snížit dávku o 50 %	-
FUROSEMID VÁPNIK, KOMBINACE S VITAMINEM D A/NEBO JINÝMI LÉČIVY	620 861	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
	613 597	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
	587 289	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny klarithromycinu z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	obvykle není třeba upravovat dávku u osob s normální činností ledvin	doporučení zvýšené opatrnosti po dobu léčby a po 3 dny po ukončení kury	-	-
CEFUROXIM SERTRALIN	585 459	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
	562 008	možná interakce	bez interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny serotoninu v důsledku inhibice CYP 2D6	doporučeno pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků	-	-	-
PERINDOPRIL A AMLODIPIN A INDAPAMID	561 772	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny amlodipinu i indapamidu z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	doporučeno pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků	dle potřeby snížit dávku (amlodipin) po dobu léčby a po 3 dny po ukončení kury	snížit dávku na 5 mg denně (amlodipin)	dle LC ve vztahu k indapamidu i amlodipinu; dle SPC jen k amlodipinu
PERINDOPRIL A DIURETIKA	560 088	není zmíněn	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny indapamidu z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	-	úprava dávky obvykle není nutná; doporučení zvýšené opatrnosti	-	dle LC ve vztahu k indapamidu
SALBUTAMOL	550 415	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-

Tab. 1 Padesát nejčastěji předepisovaných léčivých látek... (pokračování z předchozí strany)

ATC skupina	Počet preskripcí*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
PITOFENON A ANALGETIKA	548 497	není zmíněn	není zmíněn	není zmíněno (bez interakce)	-	-	-	-	-	-
DEXAMETHASON A ANTIINFECTIVA	533 175	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladin dexamethasonu z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	doporučeno pedivě sledování terapeutických a nežádoucích účinků	doporučená redukce dávky na polovinu během léčby s obnovením původní dávky po 3 dnech po kúře	-	dle LC se týká pouze dávek dexamethasonu nad 16 mg
DEXAMETHASON	518 989	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladin dexamethasonu z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	doporučeno pedivě sledování terapeutických a nežádoucích účinků	doporučená redukce dávky na polovinu během léčby s obnovením původní dávky po 3 dnech po kúře	-	dle LC se týká pouze dávek nad 16 mg
PERINDOPRIL A AMLODIPIN	507 069	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladin z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	doporučeno pedivě sledování terapeutických a nežádoucích účinků	dle potřeby snížit dávku (amlodipin) po dobu léčby a po 3 dny po ukončení kúry	snížit dávku na 5 mg denně (amlodipin)	dle LC ve vztahu k amlodipinu
AZITHROMYCIN	467 662	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
CHŘÍPKA, INAKTIVOVANÁ VAKCÍNA, ŠTĚPENÝ VIRUS NEBO POVRCHOVÝ ANTIGEN	467 396	není zmíněna	není zmíněna	není zmíněno (bez interakce)	-	-	-	-	-	-
TRAZODON	452 748	není zmíněn	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladin trazedonu z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4 s rizikem nevolnosti, synkopy či hypotenze	-	dle potřeby snížit dávku trazedonu po dobu léčby a po 3 dny po ukončení kúry	-	-
PREDNISON	440 637	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
CHLORID DRASELNÝ	434 269	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	v LC zmíněn pouze draslík
TETANOVÝ TOXOID	431 369	není zmíněn	není zmíněn	není zmíněno (bez interakce)	-	-	-	-	-	-
CETIRIZIN	424 984	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-

Tab. 1 Padesát nejčastěji předepisovaných léčivých látek... (dokončení z předchozí strany)

ATC skupina	Počet preskripce*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
TAMSULOSIN	424 266	není zmíněn	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny tamsulosinu z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	-	přerušení léčby tamsulosinem s obnovením původní dávky po 3 dnech po kúře nebo redukce jeho dávky na 0,4 mg/den či podávání ob den	vysadit	-
SODNÁ SŮL METAMIZOLU	418 688	není zmíněn	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny metamizolu inhibicí CYP a snížení hladiny Paxlovidu indukci CYP 3A4 a 2B6 metamizolem	-	-	-	-

* Celkový počet preskripce dané ATC skupiny za období září 2019 až únor 2022 u pacientů s covidem-19

■ bez interakce

■ potenciální interakce

■ není zmíněno (bez interakce)

LA - laktát; LI - léková interakce; NÚ - nežádoucí účinek; P-gp - P-glykoprotein; SPC - souhrn údajů o léčivém přípravku; TSH - tyreostimulační hormon

častá preskripce léčivého přípravku Paxlovid®, byla použita data pěti zdravotních pojišťoven (VZP, ČPZP, OZP, RBP a VoZP)* reprezentujících přibližně 87 % pojištěnců v České republice v odbornostech předepisujících léčivou látku molnupiravir, a to za období od prosince 2021 do září 2022.

Analýza

V prvním kroku byly identifikovány nejčastější léčivé látky (respektive ATC [Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv] skupiny k danému léčivu) dle počtu preskripce a doplňkově i počtu balení a počtu pacientů s alespoň jedním evidovaným záznamem k dané ATC skupině. Do následného farmakologického hodnocení potenciálních lékových interakcí s přípravkem Paxlovid® bylo zařazeno 50 ATC skupin s nejvyšším počtem preskripce.*** Tyto ATC skupiny jsou vzhledem k četnosti výskytu u pacientů s covidem-19 zásadní s ohledem na případnou současnou preskripci přípravku a možnost lékové interakce.

V dalším kroku byly identifikovány časté ATC s ohledem na odbornost předepisujícího pracoviště: všeobecné praktické lékařství, vnitřní lékařství – interna, infekční lékařství a diabetologie. První tři jmenované odbornosti byly do výběru zařazeny na základě nejvyšší absolutní preskripce molnupiraviru. Obdobné rozdělení mezi odborností lze předpokládat i u přípravku Paxlovid®, což naznačují i data zdravotních pojišťoven za období do ledna 2023.** Čtvrtou odborností je diabetologie, která byla zvolena z důvodu významné koncentrace pacientů s vysokým rizikem těžkého průběhu onemocnění covid-19.¹⁰ Pro každou z uvedených odborností jsme navíc doplnili pět ATC skupin s nejvyšší preskripcí, které nejsou součástí

** Data získaná na základě zákona č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím. Tímto děkujeme zmíněným zdravotním pojišťovnám za jejich poskytnutí.

*** Za vhodnější ukazatel, než je počet preskripce, by šlo v tomto případě jistě považovat počet ODTD (obvyklá denní terapeutická dávka) v daném balení. Tento přístup byl však vysoce problematický vzhledem k chybnému rozlišení kódu SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) v prvotně analyzovaných datech ÚZIS.

základních 50 ATC. Nejčastěji předepisované ATC skupiny byly přepočteny na jednoho lékaře v dané odbornosti v ČR.

Tímto způsobem jsme dospěli k 70 ATC skupinám, u kterých bylo provedeno farmakologické hodnocení potenciální lékové interakce léčivého přípravku Paxlovid® s těmito skupinami. U každé skupiny byla evidence kontrolována ze dvou hlavních zdrojů: Liverpool checker (dále jen LC)¹¹ a Souhrn údajů o léčivém přípravku (SPC) Paxlovid®.¹² Pro každou skupinu byl rovněž popsán mechanismus případné interakce, doporučené opatření dle SPC, možné opatření dle LC, doporučení Společnosti infekčního lékařství a bylo zhodnoceno celkové riziko. Označení celkového rizika vycházelo z konzervativního přístupu, kdy bylo zohledněno vždy vyšší riziko

výskytu interakce dle LC nebo SPC. Celkové riziko spadalo vždy do jedné z následujících kategorií:

- bez interakce,
- potenciálně slabá interakce,
- potenciální interakce,
- kontraindikace,
- není zmíněno (vzhledem k povaze zdrojů se lze přiklonit k obdobné interpretaci jako „bez interakce“).

Výsledky

Na rozdíl od informací standardně uváděných v SPC nabízí Liverpool checker možnost škálování evidence a intenzity, respektive klinické závažnosti případné lékové interakce. **Tabulka 1** shrnuje 50 nejčastěji předepisovaných léčivých látek napříč všemi specializacemi ve vztahu k možným zdravotním

rizikům při kombinaci s léčivým přípravkem Paxlovid®. Přestože jsou mezi oběma uvedenými zdroji patrné menší rozdíly, nelze je považovat z klinického pohledu za relevantní. **Tabulka 1** současně zahrnuje i platná doporučení dle SPC, LC i Společnosti infekčního lékařství. **Tabulky 2A–D** shrnují analogická data ve vztahu k uvedeným čtyřem specializacím, a sice pro pět nejčastěji předepisovaných léčivých látek každé z nich.

Diskuse

Naprostá většina potenciálních lékových interakcí kombinace nirmatrelvir + ritonavir je farmakokinetického charakteru. Nirmatrelvir a ritonavir jsou substráty CYP3A, a tedy jejich plazmatické koncentrace jsou přímo

Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock



Tab. 2A-D Analogická data ve vztahu k specializacím diabetologie, infekční lékařství, vnitřní lékařství a všeobecné praktické lékařství pro pět nejčastěji předepisovaných léčivých látek v každém z uvedených oborů (pokračování na další straně)

A. Diabetologie

ATC skupina	Počet preskripcí na lékaře*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
INSULIN GLARGIN	175	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	v LC je uváděn pouze "insulin"
INSULIN ASPART	172	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	v LC je uváděn pouze „insulin“
GLIMEPIRID	102	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	-	-	-	-	-	-
GLIKLAZID	99	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	-	-	-	-	-	-
INSULIN DEGLUDEK	83	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	-	-	-	-	-	-

* Průměrný počet preskripcí pacientům s covidem-19 za sledované období (září 2019 až únor 2022) na 1 lékaře v ambulantním segmentu v dané odbornosti

B. Infekční lékařství

ATC skupina	Počet preskripcí na lékaře*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
CEFTRIAXON	477	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
CEFOTAXIM	127	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
VANKOMYCIN	69	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
MEROPENEM	68	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	-
PROKAIN- -BENZYLpenicilin	58	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	velmi nízká	-	-	-	-	v LC zmíněny peniciliny jako celek

* Průměrný počet preskripcí pacientům s covidem-19 za sledované období (září 2019 až únor 2022) na 1 lékaře v ambulantním segmentu v dané odbornosti

C. Vnitřní lékařství – interna

ATC skupina	Počet preskripcí na lékaře*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
POTRAVINY PRO ZVLÁŠTNÍ LÉKÁRSKÉ ÚČELY (PZLÚ) (ČESKÁ ATC SKUPINA)	26	nejsou zmíněny	nejsou zmíněny	není zmíněno (bez interakce)	-	-	-	-	-	-
RIVAROXABAN	26	možná interakce	kontraindikace	kontraindikace	velmi nízká	možné zvýšení hladiny rivaroxabanu v důsledku inhibice CYP 3A4	současné užívání se nedoporučuje	nutnost nasazení alternativní antikoagulační léčby	Kt: použití jiné antivirologikum	-

Tab. 2A-D Analogická data ve vztahu k specializacím diabetologie... (dokončení z předchozí strany)

C. Vnitřní lékařství – Interna

ATC skupina	Počet preskripcí na lékaře*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
APIXABAN	23	není zmíněn	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny apixabanu v důsledku inhibice CYP 3A4 a P-gp	-	zvážení převedení nemocného na LMWH či KAS s obnovením za 3 dny po ukončení kúry	KI: použití jiné antivirotikum	-
HOŘČÍK (KOMBINACE RŮZNÝCH SOLÍ)	19	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	-	-	-	-	-	-
FENOFTBRÁT	19	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	-	-	-	-	-	-

* Průměrný počet preskripcí pacientům s covidem-19 za sledované období (září 2019 až únor 2022) na 1 lékaře v ambulantním segmentu v dané odbornosti

D. Všeobecné praktické lékařství

ATC skupina	Počet preskripcí na lékaře*	SPC	Liverpool checker (LC)	Celkové riziko	Evidence	Mechanismus interakce	Doporučené opatření dle SPC	Možné opatření dle LC	Doporučení Společnosti infekčního lékařství	Poznámka
WARFARIN	53	možná interakce	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné změny hladiny warfarinu inhibicí CYP 3A4 a indukci 1A2	monitoring koagulačních parametrů	pečlivější kontrola INR	-	-
KODEIN	53	není zmíněn	potenciálně slabá interakce	potenciálně slabá interakce	velmi nízká	možné snížení účinnosti kodeinu v důsledku inhibice CYP 2D6	-	-	není vhodný do kombinace se silnými inhibitory CYP 3A4	-
INDAPAMID	49	není zmíněn	potenciální interakce	potenciální interakce	velmi nízká	možné zvýšení hladiny indapamidu z důvodu inhibice jeho metabolismu na úrovni CYP 3A4	-	pečlivější kontrola TK	-	-
NEBIVOLOL	46	není zmíněn	bez interakce	bez interakce	-	-	-	-	-	-
LOSARTAN	44	není zmíněn	potenciálně slabá interakce	potenciálně slabá interakce	velmi nízká	možná vyšší přeměna losartanu na aktivní metabolit z důvodu indukce CYP 2C9	-	-	-	-

* Průměrný počet preskripcí pacientům s covidem-19 za sledované období (září 2019 až únor 2022) na 1 lékaře v ambulantním segmentu v dané odbornosti

bez interakce

potenciální interakce

není zmíněno (bez interakce)

potenciálně slabá interakce

kontraindikace

ATC – Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv; INR – mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio); KAS – kyselina acetylsalicylová; LMWH – nízkomolekulární heparin (low molecular weight heparin); TK – krevní tlak

závislé na aktivitě (indukce = snížení hladiny; inhibice = zvýšení hladiny) tohoto mikrozomálního systému. Mimo to sám ritonavir působí jako významný inhibitor CYP 3A4, 2D6 a P-glykoproteinu (P-gp). Naopak působí indukčně na CYP 1A2, 2C8, 2C9 a 2C19. Nirmatrelvir je pak schopen inhibovat MDR1, MATE1, OCT1 a OATP1B1 v klinicky významných koncentracích.¹²

Ve výsledcích zaznamenané lékové interakce prakticky vždy jdou na vrub ritonaviru. Je však třeba mít na paměti, že je to právě jeho potenciál inhibičního účinku na CYP 3A4, jenž je klíčový nejenom z pohledu dosažení terapeutických hladin nirmatrelviru, ale též řady dalších léčivých látek dominantně využívaných v léčbě HIV infekce. Jelikož je izoforma 3A4 dominantní z pohledu množství metabolizovaných léčivých látek/xenobiotik, není objem možných interakcí

překvapivý. Z pohledu běžné klinické praxe se týká spíše menšího počtu potenciálně současně užívaných léčivých látek, a proto by obavy měly být vnímány racionálně, a nikoliv zveličovány. Popsané lékové interakce jsou vedle predikability rovněž dobře řiditelné, tj. ve více než 90 % případů lze zvolit alternativní farmakoterapeutické opatření.

Závěr

Onemocnění COVID-19 se posunulo do roviny „běžného onemocnění“, jakoliv stále může způsobit vážné komplikace, být příčinou hospitalizace či úmrtí, a to zejména v rizikových skupinách obyvatel. Laboratorní testy sloužící k rychlé a spolehlivé diagnostice infekce SARS-CoV-2 jsou dnes snadno dostupné a plně hrazené zdravotními

pojišťovnami (současně dostupné jsou stále též sady sloužící k samotestování). Vedle parenterální je dnes dostupná (a v ČR t. č. prakticky jediná!) též účinná a plně hrazená perorální léčba, primárně ve formě kombinace nirmatrelviru s ritonavirem. Často akcentované riziko možných lékových interakcí s ní spojených lze nicméně v kontextu běžné klinické praxe vnímat jako v podstatě nízké a dobře manažovatelné, mj. též z důvodu jen pět dnů trvající léčebné kúry. Aktuálně lze přípravek Paxlovid® předepsat na běžný e-recept,¹³ přičemž je plně hrazen v režimu „indukované péče“, tj. bez rozpočtového omezení (mimo budget lékaře/nemocničního zařízení).¹⁴ Jeho distribuce pokrývá veškeré lékárny.¹

Doc. MUDr. Jiří Sliva, Ph.D.

Ústav farmakologie, 3. LF UK Praha
E-mail: jiri.sliva@lf3.cuni.cz

Literatura

1. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265–269.
2. Mohapatra RK, Sarangi AK, Kandi V, et al. Omicron (B.1.1.529 variant of SARS-CoV-2); an emerging threat: Current global scenario. *J Med Virol* 2022;94:1780–1783.
3. Suryana KD, Simadibrata M, Renaldi K. Impact of COVID-19 on the Gut: A Review of the Manifestations, Pathology, Management, and Challenges. *Acta Med Indones* 2021;53:96–104.
4. García-Lledó A, Gómez-Pavón J, González Del Castillo J, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper. *Rev Esp Quimioter* 2022;35:115–130.
5. Lee CC, Hsieh CC, Ko WC. Molnupiravir-A Novel oral anti-SARS-CoV-2 agent. *Antibiotics* 2021;10:1294.
6. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* 2021;374:1586–1593.
7. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science* 2003;300:1763–1767.
8. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:1397–1408.
9. Mezioborové stanovisko k použití antivirov v léčbě a prevenci progresu covidu-19. Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2022/09/MEZIOBOROVE-STANOVISKO-k-pouziti-antivirov-2022.07.14.pdf>.
10. Norouzi M, Norouzi S, Ruggiero A, et al. Type-2 Diabetes as a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Microorganisms* 2021;9:1211.
11. COVID-19 Drug Interactions. Dostupné na: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.
12. SPC Paxlovid. Dostupné na: <https://www.sukl.cz>.
13. Opatření obecné povahy MZ ČR – stanovení podmínek úhrady z veřejného zdravotního pojištění u léčivého přípravku PAXLOVID (21.12.2022). Dostupné na: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2022/12/Opatreni-obecne-povahy-stanoveni-podminek-uh rady-z-verejneho-zdravotniho-pojisteni-u-leciveho-pripravku-PAXLOVID.pdf>.
14. Organizační opatření VZP ČR č. 13/2022 – předepsání LP PAXLOVID za hospitalizace (28.12.2022), dostupné na: https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/covid-19/organizacni-opatreni_13_2022-predepsani-lp-paxlovid-a-lagevrio-za-hospitalizace.pdf.