

Hodnotenie liekových interakcií u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a diabetes mellitus 2. typu pri podávaní nirmatrelviru/ritonaviru

Zuzana Mačková¹, Veronika Tomášová², Katarína Pajerová³, Peter Takáč⁴, Ondrej Šimandl^{5, 6}, Eva Kmoníčková⁵, Ivan Vaňo⁷, Mária Göböová⁷

¹Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice

²Lekárň Benu, Košice

³Nemocničná lekáreň, Fakultná nemocnica Nitra, Nitra

⁴Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice

⁵Ústav farmakologie, 2. lekárska fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁶EUC Léárna Praha, Poliklinika Malešice, Praha

⁷Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra, Nitra

Úvod: Podávanie kombinovaného lieku nirmatrelvir/ritonavir súbežne s kardiovaskulárnymi liekmi má množstvo liekových interakcií, ktoré môžu viesť k zlyhaniu farmakoterapie chronických ochorení. Pred indikáciou tohto lieku je preto nevyhnutné vyhodnotiť riziko interakcií, ktoré sa môžu vyskytnúť pri aktuálnej chronickej farmakoterapii.

Ciel: Identifikácia liekových interakcií nirmatrelviru/ritonaviru s liekmi užívanými na liečbu kardiovaskulárnnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu v chronickej farmakoterapii, zhodnotenie rizika potenciálnych liekových interakcií a sumarizácia klinicky významných interakcií a tým prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie.

Metodika: Štúdia prebiehala vo verejných lekárnach a na Infekčnej klinike Fakultnej nemocnice Nitra. Celkovo bolo 150 posudzovaných liekov v kombinácii s nirmatrelvirom/ritonavírom. Liekové interakcie sme overovali pomocou údajov v SmPC a liekových databáz Lexicomp a Liverpool COVID-19 drug interactions checker.

Výsledky: Z celkového počtu posudzovaných liekov (N = 150) až 31,3 % vykazovalo interakcie rôznej závažnosti. Kardiovaskulárne lieky tvorili 35 % a antidiabetiká 4,7 %. 25 % liekových interakcií kardiovaskulárnnych liekov vyžadovalo úpravu dávky alebo monitorovanie NÚL. 7,7 % bolo závažných interakcií, pri ktorých je daný liek kontraindikovaný, 67,3 % z posudzovaných liekov nevykazovalo žiadne klinicky významné interakcie. Pri 42,9 % antidiabetík je potrebné monitorovať klinický stav pre možný výskyt NÚL.

Záver: Podávanie nirmatrelviru/ritonaviru je limitované vysokou prevalenciou liekových interakcií. Táto práca sumarizuje všetky klinicky významné interakcie a má prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie v dôsledku interakcií.

Kľúčové slová: nirmatrelvir/ritonavir, interakcie liekov, kardiovaskulárne lieky, diabetes 2. typu, lekárenská starostlivosť.

Evaluation of drug-drug interactions in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes while receiving nirmatrelvir/ritonavir

Introduction: Co-administration of the nirmatrelvir/ritonavir with cardiovascular medications has a number of drug interactions that can lead to failure of pharmacotherapy for chronic diseases. It is therefore essential to evaluate the risk of interactions that may occur with current chronic pharmacotherapy before indicating this drug.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(3):92-99

<https://doi.org/10.36290/far.2024.015>

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 11. 9. 2024

PharmDr. Zuzana Mačková, PhD.

zuzana.mackova@urlf.sk

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

Prebiehajúca 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)

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 antivirotika nirmatrelvir/ritonavir s liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém a perorálnymi antidiabetikami.
- Vypracovať súhrn potenciálnych interakcií z rôznych zdrojov kombinovaného antivirotika 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 antivirotika, 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 antivirotika (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 antivirotikum. 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 antivirotikum (19).

Tab. 2. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta

MONITOROVACIA TABUĽKA				
POTENCIÁLNE LIEKOVÉ INTERAKCIE, PRI KTORÝCH SA ODPORÚČA MONITOROVAŤ KLINICKÝ STAV PACIENTA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa databáz:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1, 2, 3}
	SmPC Paxlovidu ¹	LDICH ²	Lexicomp ³	
Antidiabetiká				
Giklazid	Neuvádza	Pri 5-dňovom podávaní N/R sa interakcia neočakáva	Bez INT	Ponechať FT bez zmeny, resp. monitorovať glykémiu
		Pri podávaní ritonaviru ≥ 10 dní hrozí potenciálne ↓ koncentrácie gliklazidu		² Monitorovať glykémiu a v prípade potreby ↑ dávku gliklazidu
Glimepirid	Neuvádza	Pri 5-dňovom podávaní N/R sa interakcia neočakáva	Bez INT	Ponechať FT bez zmeny, resp. monitorovať glykémiu
		Pri podávaní ritonaviru ≥ 10 dní hrozí potenciálne ↓ koncentrácie glimepiridu		² Monitorovať glykémiu a v prípade potreby ↑ dávky glimepiridu
Glipizid	Neuvádza	Pri 5-dňovej terapii N/R sa interakcia neočakáva	Bez INT	Ponechať FT bez zmeny, resp. monitorovať glykémiu
		Pri podávaní ritonaviru ≥ 10 dní hrozí potenciálne ↓ koncentrácie glipizidu		² Monitorovať glykémiu a v prípade potreby ↑ dávku glipizidu
Vhodná alternatíva perorálnych antidiabetík – t.j. liečivá bez známej interakcie²⁾: akarboza, alogliptín, dapagliflozín, dulaglutid, emagliflozín, exenatid, inzulín, linagliptín, liraglutid, metformín, semaglutid, sitagliptín, tirzepatid, vildagliptín. Pri 5-dňovej liečbe N/R sú vhodné aj ďalšie liečivá: kanagliflozín, gliklazid, glimepirid, glipizid, pioglitazón, rosiglitazón, tolbutamid.				
Antiagreganciá, antitrombotiká				
Dabigatran	↑ koncentrácia dabigatranu, čo vedie k ↑ riziku krvácania	Súčasné podávanie ↑ c _{max} a AUC dabigatranu, čo predstavuje ↑ riziko krvácania	Starostlivo monitorovať terapiu pre možné ↑ sérových koncentrácií dabigatranu a výskyt NÚL	² ↓ dávky podľa klinického stavu; pri dg. AFIB: ■ pri počiatočnej dávke 2 x 150 mg, ↓ dávku na 2 x 110 mg (pri renálnej insuf. 2 x 75 mg) ■ pri počiatočnej dávke: 2 x 110 mg: 1) ďalej ↓ dávku dabigatranu, resp. 2) prechod na KAS (pri nízkom riziku VAT), 3) zvážiť prechod na LMWH (pri vysokom riziku) ³ Vyhnuť sa súčasnému podávaniu v prípade zhoršených obličkových funkcií (CrCl 30 ml/min pri AFIB; CrCl menej ako 50 ml/min pri ostatných indikáciách) ↓ dávku dabigatranu, resp. zvážiť alternatívne liečivá Návrat k dabigatranu: najskôr 3 dni po ukončení liečby N/R
Warfarín	Potenciálne ↓ koncentrácie warfarínu, ktoré môžu viesť k ↓ antikoagulačného účinku	Ritonavir ↑, resp. ↓ koncentrácie warfarínu. Pozn. warfarín je zmesou dvoch enantiomérov, ktoré sa metabolizujú rôznou cestou): R-warfarín (cez CYP1A2 a 3A4). S-warfarín (CYP2C9). Ritonavir inhibuje CYP3A4 zároveň však indukuje CYP 1A2 a CYP2C9. Môže dôjsť k zmenám v účinnosti warfarínu	Monitorovať terapiu pre možné zmeny sérových koncentrácií warfarínu	^{1, 2, 3} Warfarín nevysadzovať. Odporúča sa monitorovať antikoagulačné parametre (INR)
Vhodná alternatíva warfarínu a dabigatranu – t.j. liečivá bez známej interakcie²⁾: argatrobán, ASA, dalteparín, enoxaparín, fondaparín, heparín, prasugrel, tiklopidín, streptokináza, tinzaparín, (pri 5-dňovom užívaní N/R aj dipyridamol).				
Klopidogrel	Neuvádza	Potenciálne ↓ účinku klopidogrelu, ↓ AUC a c _{max} aktívneho metabolitu klopidogrelu pri súčasnom podávaní N/R	N/R môže ↓ sérovú koncentráciu klopidogrelu, čím ↓ jeho protidoštičkové účinky	Pri krátkodobom užívaní N/R je možné tolerovať ↓ účinku klopidogrelu (napr. u pacientov, u ktorých je nasadený klopidogrel pre intoleranciu KAS, alebo ak sa užíva mimo kritického obdobia po zavedení koronárneho stentu – t.j. po šiestich týždňoch od zavedenia stentu)
		Nepodávať N/R u vysokorizikových pacientov, napr. 6 týždňov po zavedení koronárneho stentu!		Nepodávať N/R u vysokorizikových pacientov (napr. 6 týždňov po zavedení stentu), je potrebné zvážiť prechod na prasugrel alebo zvoliť iné antivirotikum
Vhodná alternatíva klopidogrelu – t.j. liečivá bez známej interakcie²⁾: prasugrel.				
Kardiaká				
Izosorbid mononitrát	Neuvádza	Podávanie N/R 5 dní: inhibítory CYP3A4 môžu ↓ produkciu NO z izosorbid mononitrátu N/R inhibuje CYP3A4 → môže ↓ produkciu NO a ↓ klinický efekt izosorbidu		Vzhľadom na krátkodobé podanie N/R nie je potrebná úprava dávky ² Odporúča sa monitorovať klinický efekt izosorbid mononitrátu ² Odporúča sa monitorovať klinický efekt izosorbid mononitrátu
Diuretiká				
Indapamid	Neuvádza	Indapamid je extenzívne metabolizovaný CYP. Pri súčasnom užívaní N/R môže dôjsť k ↑ plazmatických koncentrácií indapamidu	Bez INT	² Úprava dávky nie je potrebná. Sledovať príznaky hypotenzie, v prípade výskytu dočasne pozastaviť užívanie indapamidu
Vhodná alternatíva indapamidu – t.j. liečivá bez známej interakcie²⁾: ambrisentán, amilorid, benazepril, bendroflumetiazid, bumetanid, kandesartan, kaptopril, chlortalidón, cilazapril, klonidín, dopamín, enalapril, epoprostenol, eprosartan, fosinopril, furosemid, glycerol trinitrát, hydralazín, hydrochlorotiazid, iloprost, lisinopril, metyldopa, metolazón, moxonidín, nikorandil, perindopril, perindopril, quinalapril, ramipril, selexipag, nitroprusid sodný, spironolaktón, telmisartan, trandolapril, xipamid.				

Tab. 2. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta – pokračování

Blokátory kalciového kanála				
Amlodipín	Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4, očakáva sa ↑ plazmatickej koncentrácie amlodipínu	Amlodipín je metabolizovaný CYP3A4, preto sa predpokladá ↑ plazmatických koncentrácií pri súčasnom podávaní s ritonavírom	Očakáva sa ↑ plazmatickej koncentrácie amlodipínu a prehĺbenie hypotenzie a toxicity liečiva	² Odporúča sa monitorovať terapeutické a nežiaduce účinky (monitorovať krvný tlak a výskyt závrátov a edému). Podľa potreby ↓ dávku na 50 %, resp. dočasne prerušiť liečbu amlodipínom. Návrat k pôvodnej dávke, resp. opätovné nasadenie amlodipínu sa odporúča najskôr o 3 dni po ukončení liečby N/R
Nitrendipín	Neuvádza	Nitrendipín je metabolizovaný cestou CYP3A4. Súčasné podávanie s ritonavírom môže ↑ koncentrácie nitrendipínu	Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4, môže ↑ sérové koncentrácie nitrendipínu a prehĺbiť hypotenziu a ↑ toxicitu liečiva	² Monitorovanie hypotenzie, závrátov, edémov. V prípade potreby dočasne pozastaviť užívanie, opäť sa môže nasadiť 3 dni po ukončení liečby N/R

Pozn.: Aj ostatné liečivá zo skupiny blokátorov kalciového kanála (diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, nitrendipín, verapamil) vykazujú interakčný potenciál vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru, pri ich užívaní je potrebné monitorovať klinický stav pacienta.¹

Liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém				
Irbesartan	Neuvádza	Irbesartan je metabolizovaný glukuronidáciou a oxidáciou predovšetkým cestou CYP2C9. Ritonavir je slabý induktor CYP2C9 a môže znížiť expozíciu irbesartanom	Bez INT	² Nie je potrebná úprava dávky
Valsartan	Neuvádza	Valsartan je substrátom pečenejých transportných systémov: OATP1B1 a MRP2. Plazmatické koncentrácie valsartanu sa môžu ↑ v dôsledku inhibície týchto transportérov ritonavírom	Bez INT	² Odporúča sa monitorovať krvný tlak pacienta pre potenciálne prehĺbenie hypotenzie. Redukcia dávky pre krátkosť podávania ritonaviru nie je nutná. V prípade výskytu výraznej hypotenzie sa odporúča valsartan vysadiť

Vhodná alternatíva valsartanu – t.j. liečivá bez známej interakcie²: ambrisentan, amilorid, benazepril, bendroflumetiazid, bumetanid, kandesartan, kaptopril, chlortalidón, cilazapril, klonidín, dopamín, enalapril, epoprostenol, eprosartan, fosinopril, furosemid, glyceroltrinitrát, hydralazín, hydrochlorothiazid, eloprost, lisinopril, metyldopa, metolazón, moxonidín, nicorandil, olmesartan, perindopril, quinapril, ramipril, selexipag, nitroprusid sodný, spironolaktón, telmisartan, trandolapril, xipamid. Pri 5-dňovom podaní N/R možno použiť i: azilsartan, minoxidil, treprostínol.

Hypolipidemiká				
Atorvastatín	Odporúča sa používať naj↓ možné dávky atorvastatínu/rosuvastatínu	Atorvastatín je metabolizovaný CYP3A4, predpokladá sa ↑ jeho plazmatických koncentrácií pri súčasnom podávaní s N/R	N/R môže ↑ sérovú koncentráciu atorvastatínu a tým aj ↑ výskyt NÚL (rabdomyolýza, myalgia, myopatia)	^{1, 2} Odporúča sa prerušiť podávanie atorvastatínu pred začatím užívania N/R. Znova je možné nasadiť 3 dni po ukončení terapie antivirotikom. V prípade, že je podávanie nevyhnutné, odporúča sa redukovať dávku na 10 mg/deň. Návrat k pôvodnému dávkovaniu je možný 3 dni po ukončení liečby antivirotikom
Rosuvastatín	Pri súčasnom podávaní s ritonavírom môže dôjsť k ↑ účinku rosvastatínu, pravdepodobne z dôvodu INT na úrovni inhibície transportérov	Metabolizmus rosvastatínu nezávisí od CYP3A4, avšak bolo pozorované ↑ expozície pri súčasnom užívaní s ritonavírom, pravdepodobne z dôvodu interakcie na úrovni inhibície transportérov	N/R môže ↑ sérovú koncentráciu rosvastatínu a tým ↑ riziko NÚL (rabdomyolýza, myalgia, myopatia)	^{1, 2, 3} Vynechanie rosvastatínu počas liečby N/R, alebo ak je užívanie rosvastatínu potrebné, je nevyhnutná redukcia dávky na 10 mg/deň

Vhodná alternatíva atorvastatínu a rosvastatínu – t.j. liečivá bez známej interakcie²: alirokumab, benzaifibrát, klofibrát, evolokumab, fenofibrát, rybí olej, fluvastatín, ikosapentetyl, inkisiran, ω-3 masné kyseliny, pitavastatín, pravastatín. Pri 5-dňovom podávaní N/R možno kombinovať s kyselinou bempedovou.

Pozn.: V prípade, že je indikovaná terapia inhibítormi HMG-CoA-redukutázy, odporúčajú sa liečivá pravastatín a fluvastatín, pretože ich metabolizmus nezávisí od CYP3A4 a interakcie s ritonavírom sa neočakávajú.¹

Ezetimib	Neuvádza	Indukciou UGTs ritonavírom môže dôjsť k ↓ plazmatických koncentrácií ezetimibu (metabolizuje sa glukuronidáciou cez UGTs 1A1 a 1A3, menej významne UGTs 2B15 a 2B7)	Bez INT	² Vzhľadom na to, že indukcia glukuronidácie dosiahne maximálny efekt po niekoľkých dňoch, nie je potrebná úprava dávky ² Krátkodobé podávanie N/R nevyžaduje úpravu dávky
-----------------	----------	---	---------	---

AFIB – atriálna fibrilácia, AUC – plocha pod krivkou, C_{max} – maximálna plazmatická koncentrácia, CrCl – klírens kreatinínu, CYP – cytochróm P450, FT – farmakoterapia, INR – medzinárodný normalizovaný pomer, INT – interakcia, KAS – kyselina acetylsalicylová, LDICH – Liverpool COVID-19 drug interactions checker, LMWH – nízkomolekulárne heparíny, MRP2 – multidrug resistance-associated protein 2, NO – oxid dusnatý, N/R – kombinácia nirmatrelviru/ritonaviru, NÚL – nežiaduci účinok liekov, OATP1B1 – transportér organických aniónov 1B1, SmPC – súhrn charakteristických vlastností lieku, TH – terapia, UGTs – uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferáza, VAT – venózy/arteriálny trombembolizmus

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹; Liverpool COVID-19 drug interactions checker²; Lexicomp³.

	Bez liekových interakcií
	Potenciálne slabá lieková interakcia (menej závažné s nízkou pravdepodobnosťou)
	Stredne závažná lieková interakcia, pri ktorej sa odporúča starostlivé monitorovanie pacienta
	Závažná lieková interakcia, pri ktorej sa odporúča liečivu vyhnúť a/alebo kontraindikácia

Tab. 3. Závažné liekové interakcie alebo kontraindikácie, pri ktorých sa vyžadujú zásadné intervencie, zmena farmakoterapie

INTERVENČNÁ TABUĽKA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1, 2, 3}
	SmPC Paxlovidu ¹	LDICH ²	Lexicomp ³	
Antiangreganciá, antitrombotiká				
Rivaroxaban	Inhibícia CYP3A4 a P-gp vedie k ↑ plazmatickým koncentráciám a ↑ farmakodynamickým účinkom rivaroxabanu, → ↑ riziko krvácania	Neužívať súčasne! Inhibícia CYP3A4 a P-gp – ↑ plazmatické koncentrácie rivaroxabanu a ↑ riziko krvácania	Neužívať súčasne! Inhibícia CYP3A4 a P-gp – ↑ plazmatické koncentrácie rivaroxabanu a ↑ riziko krvácania	¹ Podľa SmPC sa neodporúča súbežné používanie N/R u pacientov užívajúcich rivaroxaban. Odporúča sa prerušiť podávanie rivaroxabanu a zvážiť iné antivirotikum ² Zvážiť iné antivirotikum Pri AFIB prechod na edoxaban 30 mg. Pri vysokom riziku venózneho/arteriálneho tromboembolizmu – zvážiť prechod na LMWH, pri nízkom riziku prechod na KAS, ■ možno aj redukovať dávku na 10mg pri normálnych obličkových funkciách ■ u geriatrických pacientov sa odporúča vyhnúť podávaniu rivaroxabanu napriek normálnym obličkovým funkciami, ³ Súčasne užívanie sa neodporúča
Vhodná alternatíva rivaroxabanu – t. j. liečivá bez známej interakcie s N/R ²⁾ : argatroban, KAS, dalteparín, enoxaparín, fondaparín, heparín, prasugrel, tiklopidín, streptokináza, tinzaparín, (pri 5-dňovom užívaní N/R aj dipyridamol).				
Kardiaká				
Ivabradín	Súbežné používanie s ivabradínom je kontraindikované z dôvodu možnej bradykardie alebo porúch vodivosti	Neužívať súčasne! Podávanie ivabradínu je KI so silnými inhibítormi CYP3A4. Vysoké riziko bradykardie	Súčasné podávanie je kontraindikované pre možné zvýšenie sérových koncentrácií ivabradínu a vysoké riziko rozvoja bradykardie a hypotenzie	^{1, 2, 3} Použiť alternatívne antivirotikum
Propafenón	Súčasné používanie ritonaviru pravdepodobne vedie k ↑ plazmatických koncentrácií amiodarónu, dronedarónu, flekainidu, propafenónu a chinidínu = kontraindikácia	Neužívať súčasne! Propafenón je metabolizovaný CYP2D6 a menej CYP1A2 a 3A4. Súčasné podávanie s ritonavírom môže ↑ plazmatické koncentrácie propafenónu a ↑ riziko arytmie	Súčasné podávanie je KI z dôvodu ↑ plazmatických koncentrácií propafenónu a vysokého rizika výskytu arytmií	^{1, 2, 3} Použiť alternatívne antivirotikum
Hypolipidemiká				
Simvastatín	Očakáva sa, že inhibítory HMG-CoA reduktázy vysoko závislé od metabolizmu CYP3A4 (lovastatín, simvastatín) budú mať výrazne ↑ plazmatické koncentrácie, keď sa užívajú súbežne s ritonavírom. To môže predurčovať pacientov k myopatiám vrátane rabdomyolýzy. Kombinácia týchto liekov je KI	Neužívať súčasne! Simvastatín je metabolizovaný CYP3A4. Súčasné podávanie môže výrazne ↑ plazmatické koncentrácie simvastatínu a významne sa ↑ výskyt závažných NÚL vrátane myopatie a rabdomyolýzy	Súčasné podávanie je kontraindikované pre možné ↑ sérových koncentrácií simvastatínu	^{2, 3} Ukončiť podávanie simvastatínu aspoň 12 hod. pred začatím liečby N/R. Návrat k podávaniu simvastatínu je možný 3 – 5 dní po ukončení terapie N/R (pre významnú interindividuálnu variabilitu v inhibícii CYP3A4)
Vhodná alternatíva simvastatínu – t. j. liečivá bez známej interakcie ²⁾ : alirokumab, benzaifibrát, klofibrát, evolokumab, fenofibrát, rybí olej, fluvastatín, ikosapentetyl, inklisiran, ω-3 mastné kyseliny, pitavastatín, parvastatín. Pri 5-dňovom podávaní N/R možno kombinovať s kyselinou bempedoovou.				

AFIB – atriálna fibrilácia, CYP – cytochróm P 450, HMG-CoA – hydroxymetylglutaryl koenzým A, KAS – kyselina acetylsalicylová, KI – kontraindikácia, LDICH – Liverpool COVID-19 drug interactions checker, LMWH – nízkomolekulárne heparíny, NÚL – nežiaduci účinok lieku, N/R – kombinácia nirmatrelviru/ritonaviru, P-gp – P-glykoproteín, SmPC – súhrn charakteristických vlastností lieku

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹; Liverpool COVID-19 drug interactions checker²; Lexicomp³

Cielený manažment liekových interakcií pri súbežnom užívaní antikoagulancií a nirmatrelviru/ritonaviru je efektívny nástroj na predchádzanie farmakoterapeutickým problémom (21). Odporúčané riešenia interakcií warfarínu, dabigatranu, rivaroxabanu sa zhodujú v oboch používaných liekových databázach. Z hľadiska

bezpečnosti sa odporúča monitorovať INR pri liečbe warfarínom ďalšie 2 týždne po ukončení liečby nirmatrelvirom/ritonavírom (19).

Statíny sa z viacerých dôvodov stávajú najširšie indikovanými liekmi v klinickej praxi. V našom súbore užívalo nirmatrelvir/ritonavir spolu so statínom 41,2 % pacientov,

čo je porovnateľné s publikovanými prácami (22, 23). V štúdiách sa uvádza ich priaznivý vplyv na priebeh ochorenia COVID-19, a preto autori odporúčajú v tejto liečbe pokračovať, resp. iniciovať liečbu statínmi (24, 25). Liečba atorvastatínom a rosuvastatínom si vyžaduje úpravu dávkovania (19, 24). Prerušenie liečby

Tab. 4. Liečivá, ktoré nevykazujú potenciálne liekové interakcie podľa databáz na hodnotenie liekových interakcií^{2,3}

SUMÁRNA TABUĽKA LIEČIV*, KTORÉ NEVYKAZUJÚ LIEKOVÉ INTERAKCIE S NIRMATRELVIROM/RITONAVIROM ^{2,3}	
Antidiabetiká a inzulín	linagliptín, inzulín, metformín ^{2,3} akarbóza, dapagliflozín, empagliflozín, exenatid, dulaglutid, liraglutid, semaglutid, sitagliptín, vildagliptín ²
Antiangreganciá, antitrombotiká	kyselina acetylsalicylová, dalteparín, nadroparín, prasugrel, tiklopidín ^{2,3} , sulodexid ³
Antihypertenzíva	moxonidín ² , rilmenidín ³
Náhrady krvi a plazmatické bielkoviny	albumín ²
Antianemiká	železo, vitamín B12
Diuretiká	hydrochlorotiazid, furosemid, spironolaktón ^{2,3} , amilorid, chlortalidón ³
Periférne vazodilatanciá	naftydofuryl ³
Vazoprotektíva	diosmín, hesperidín ³
Betablokátory	bisoprolol, betaxolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol ^{2,3}
Liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém	enalapril, fosinopril, kaptopril, quinapril, trandolapril ² , perindopril, quinapril, ramipril ^{2,3} , kandesartan, telmisartan ^{2,3}
Hypolipidemiká	fenofibrát ^{2,3}

Poznámka: *Ide o liečivá, pri ktorých chýba informácia o potenciálnom výskyte liekových interakcií v SmPC Paxlovidu v časti Liekové interakcie¹.

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹; Liverpool COVID-19 drug interactions checker²; Lexicomp³.

statínmi zníži riziko toxicity v dôsledku liekových interakcií bez dopadu na klinický stav pacienta (18). Citovaná štúdia uvádza, že statíny, kortikosteroidy a blokátory kalciového kanála sú najčastejšie interagujúce skupiny liekov s nirmatrelvirom/ritonavírom (23). Odporúča sa monitorovať najmä starších pacientov s polypragmáciou (26). Pri chronickom užívaní simvastatínu je podľa SmPC i podľa použitých liekových databáz súběžná liečba týmto kombinovaným liekom kontraindikovaná. Toto odporúčanie je v súlade aj so závermi publikovaných štúdií, ktoré preukázali, že krátkodobé prerušenie liečby simvastatínom nemá negatívny vplyv na pacienta. Navyše, benefit dočasného prerušenia podávania simvastatínu jednoznačne prevyšuje nad rizikami spojenými s výskytom liekových interakcií a s nimi spojených NÚL (17, 18).

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu je nirmatrelvir/ritonavir liekom prvej voľby pre vysoké riziko progresie závažnej formy ochorenia COVID-19 s následnou hospitalizáciou (3, 4). Pacienti zaradení v našom súbore užívali perorálne antidiabetiká, ako gliklazid, glimepirid, glipizid, pri ktorých sa v súlade s odporúčaniami SmPC, liekových databáz aj prehľadovej štúdie odporúča kontrola glykémie v dôsledku indukcie CYP2C9 ritonavírom (27). V prípade užívania metformínu sa odporúča monitorovať pacientov pre zvýšené riziko rozvoja laktátovej acidózy, a to hlavne pacientov s renálnou a hepatálnou insuficienciou (27).

Záver

Pre vysoký interakčný potenciál nirmatrelviru/ritonaviru je potrebné rozšíriť

informácie o liekových interakciách uvedených v SmPC. V rôznych krajinách už boli vypracované a publikované odporúčania pre manažment týchto liekových interakcií s cieľom predchádzať farmakoterapeutickým problémom u pacientov s chronickou farmakoterapiou. V našich podmienkach doposiaľ nebolo publikované obdobné usmernenie, ktoré by slúžilo ako jednoduchý nástroj na rýchlu orientáciu v klinickej praxi predpisujúcim lekárom, farmaceutom a ďalším zdravotníckym pracovníkom.

Včasná identifikácia rizikových kombinácií liekov pritom môže efektívne predchádzať zlyhaniu chronickej farmakoterapie pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a diabetes mellitus 2. typu, na druhej strane zaručiť efektívnu antivirotickú liečbu ochorenia COVID-19 u týchto pacientov.

LITERATÚRA

- Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. The AAPS Journal. 2021;23(1):14.
- Rico-Martin S, Calderón-García JF, Basilio-Fernández B, et al. Metabolic syndrome and its components in patients with COVID-19: Severe acute respiratory syndrome (SARS) and mortality. A systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Dev Dis. 2021;8(12):162.
- Raeisi T, Mozaffari H, Sepehri N, et al. The negative impact of obesity on occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. Eating and weight disorders – Studies on anorexia, bulimia and obesity. 2022;27(3):893-911.
- Kastora S, Patel M, Carter B, et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. Endocrinol Diab Metab. 2022;5(3):e00338.
- Assuncao N, Sudo FK, Drummond C, et al. Metabolic syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review. PLoS One. 2018;13(3):e0194990.
- Macekova Z, Fazekas T, Stanko P, et al. Cognitive Screening

within advanced pharmaceutical care in elderly patients with suspected metabolic syndrome. Int J Gerontol. 2022;16:355-360.

- Macekova Z, Fazekas T, Krivosova M, et al. Identification of the link between suspected metabolic syndrome and cognitive impairment within pharmaceutical care in adults over 75 years of age. Healthcare. 2023;11(5):718.
- Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Diseases 2019 and Mortality in High-Risk Patients. Clinical Infectious Diseases. 2022;76(3):e342-e349.
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalised Adults with COVID-19. N J Eng Med 2022;386(15):1397-1408.
- Dormuth CR, Kim JD, Fisher A. Nirmatrelvir-Ritonavir and COVID-19 Mortality and Hospitalization Among Patients With Vulnerability to COVID-19 Complications. JAMA Network Open. 2023;6(10):e2336678.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Paxlovid. [on-line]. [cited 2024 January 12]. Available from: <https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bez-penos-liekov/vakciny/vakciny-proti-covid-19/paxlovid-doku->

menty?page_id=5792.

- Săndulescu O, Apostolescu CG, Preotescu LL, et al. Therapeutic developments for SARS-CoV-2 infection – Molecular mechanisms of action of antivirals and strategies for mitigating resistance in emerging variants in clinical practice. Front Microbiol. 2023;14:1132501.
- Saravolatz L, Depcinski S, Sharma M. Oral coronavirus disease 2019 antiviral drugs. Clin Infect Dis. 2023;76(1):165-171.
- Gazdíkova K. Možnosti ambulantnej liečby infekcie COVID-19. Via pract. 2022;19(6):252-261.
- Liverpool COVID-19 Interactions. COVID-19 Drug Interactions. 2024. [cited 2024 January 12]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.
- Cantudo-Cuenca MD, Gutiérrez-Pizarra A, Pinilla-Fernández, et al. Drug-drug interactions between treatment specific pharmacotherapy and concomitant medication in patients with COVID-19 in the first wave in Spain. Scientific reports. 2021;11(1):12414.
- Larsen CS. Drug-drug interaction with oral antivirals for early treatment of COVID-19 - Authors' reply. Int J Infect Dis. 2023;126:181.

18. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Prescribing Nirmatrelvir-Ritonavir: how to recognize and manage drug-drug interactions. *Ann Intern Med.* 2022;175:744-746.
19. Abraham S, Nohria A, Neilan TG, et al. Cardiovascular Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(20):1912-1924.
20. Wang Z, Chun Young Chan E. Physiologically-based pharmacokinetic modeling-guided dose management of oral anticoagulants when initiating nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19 treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(4):803-807.
21. Vazquez SR, Wilson AS, Witt DM. Management of potential drug-drug interactions with nirmatrelvir-ritonavir and oral anticoagulants: a case series. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(4):583-586.
22. Ross SB, Bortolussi-Courval É, Hanula R, et al. Drug Interactions With Nirmatrelvir-Ritonavir in Older Adults Using Multiple Medications. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2220184.
23. Gerhart J, Draica F, Benigno M, et al. Real world evidence of the top 100 prescribed drugs in the USA and their potential for drug interactions with nirmatrelvir; ritonavir. *The AAPS J.* 2023;25:73.
24. Vuorio A, Kovanen PT, Raal F. Cholesterol-lowering drugs for high-risk hypercholesterolemia patients with COVID-19 while on Paxlovid therapy. *Future Virol.* 2022. doi: 10.2217/fvl-2022-0060.
25. Talasaz AH, Sadeghipour P, Aghakouchakzadeh M, et al. Investigating Lipid-Modulating Agents for Prevention or Treatment of COVID-19. *JAAC.* 2021;78(16):1635-1654.
26. Haque OI, Mahar S, Hussain S, et al. Pharmacokinetic interaction between verapamil and ritonavir boosted nirmatrelvir: implications for the management of COVID-19 in patients with hypertension. *BMJ Case Rep.* 2023;16:e252677.
27. Shini Rubina SK, Anuba PA, Swetha B, et al. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(3):102451.