

Možnosti ambulantnej liečby infekcie COVID-19

Doc. MUDr. Katarína Gazdíková, PhD., MHA, MPH, mimoriadny profesor

Katedra všeobecného lekárstva Lekárskej fakulty SZU v Bratislave

Na Slovensku máme od decembra 2020 dostupné viaceré očkovacie vakcíny proti infekcii COVID-19. Očkovanie bezpochyby predstavuje kľúčový faktor chrániaci pred závažným priebehom infekcie. Od leta 2022 sa nám rozšírila aj možnosť ambulantnej liečby infekcie COVID-19. Dostupné sú dve perorálne antivirálne lieky – molnupiravir a PF-07321332/ritonavir, ktoré sú určené na liečbu dospelých rizikových pacientov s miernym až stredne závažným priebehom ochorenia. Lieky je potrebné nasadiť do 5 dní od prvých príznakov a na úhradu liečby sa vyžaduje potvrdenie infekcie pozitívnym RT-PCR, LAMP alebo antigénovým testom vykonaným testovacou autoritou so zadaním výsledku do informačných systémov Moje e-zdravie, IS COVID, EPIS a podpísaný informovaný súhlas pacienta. Nakoľko obidve antivirálne lieky vykazujú klinickú účinnosť pri všetkých variantoch SARS-CoV-2 a pacienti ich dobre tolerujú, pri výbere vhodného antivirálneho lieku je potrebný individuálny prístup, ktorý zohľadňuje prítomné komorbidity aj so stupňom/štádiom ochorenia. Kľúčovú úlohu pri nasadení PF-07321332/ritonavir predstavuje zhodnotenie liekových interakcií, na základe ktorých je potrebné upraviť/vysadiť liečbu, resp. zvoliť iné antivirálne lieky. V príspevku sa zaoberáme použitím antivirálnych liekov v klinickej praxi so zameraním sa na manažment liečby, ale aj jej limitácie z hľadiska efektivity a bezpečnosti.

Kľúčové slová: COVID-19, antivirálne lieky, efektívnosť liečby, PF-07321332/ritonavir, molnupiravir, interakcie

Treatment options of infection COVID-19

In Slovakia, since December 2020, we have available active prevention of the infection COVID-19 in the form of vaccination, with various types of vaccines, which is clearly one of the key factors in protecting against a serious course of infection. From the summer of 2022, we also have the option of choosing from two oral antivirals – molnupiravir and PF-07321332/ritonavir, which are intended for the treatment of adult high-risk patients with a mild to moderately severe course of the disease. Medicines must be used within 5 days of the first symptoms, and payment for treatment requires confirmation of infection with a positive RT-PCR, LAMP or antigen test performed by a testing authority with the result entered into the information systems „Moje e-zdravie, IS COVID, EPIS“ and a signed informed consent. As both antivirals show clinical efficacy in all variants of SARS-CoV-2 and are well tolerated by patients when choosing the appropriate antiviral for which patient, an individual approach is needed that takes into account the present comorbidities and the degree/stage of the disease. A key role in the use of PF-07321332/ritonavir is the necessary evaluation of drug interactions, on the basis of which it is necessary to suspend/discontinue treatment, or choose another antiviral. In the paper, we deal with the use of antivirals in clinical practice, focusing on their limitations and treatment management to make it effective and safe for the patient.

Key words: COVID-19, antivirals, treatment efficacy, PF-07321332/ritonavir, molnupiravir, interactions

Via pract., 2022;19(6):252-261

Infekcia COVID-19 je akútne infekčné ochorenie s predilekčným poškodením dýchacieho systému spôsobeného vírusom SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Vírus okrem respiračného systému napadá aj iné orgány, ako sú obličky, pečeň, gastrointestinálny trakt (GIT), srdce, nervový systém (NS), kostnú dreň, ktoré tak isto môžu negatívne ovplyvniť priebeh a prognózu ochorenia. Preto infekciu COVID-19 zaraďujeme medzi ochorenia s multiorgánovým postihnutím (tabuľka 1).

Inkubačná doba ochorenia je 2 – 14 dní od expozície (priemerne 5 – 6 dní) (1). U 20 % pacientov infekcia prebieha asymptomaticky (2). Klinické prejavy infekcie sú pestré a patrí k nim horúčka (43 %), únava, malátnosť, bolesť svalov a kĺbov (36 %), hlavy (3 %), v krku (20 %), na hrudníku, kašeľ (50 %), dýchavica (28 %), strata čuchu a chuti – anosmia, dysgeúzia (8 %),

nechutenstvo, nauzea, vracanie (11 %), hnačka (19 %), akútny syndróm respiračnej tiesne (ARDS), šok, multiorgánové zlyhanie, tromboembolické komplikácie a multisystémový zápalový syndróm detí a dospelých (3, 4).

Vo väčšine prípadov je priebeh ochorenia mierny a nekomplikovaný. Horúčky trvajú do 7 – 10 dní, avšak môžu byť vyčerpávajúce. Hospitalizáciu s potrebou oxygenoterapie si vyžaduje 3 – 14 % pacientov, umiestnenie na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) 1 – 3 % infikovaných. Obávaný ARDS prejavujúci sa náhlým zhoršením klinického stavu s dýchavicou a poklesom oxygenácie vzniká v priebehu 6 – 10 dní od začiatku príznakov (3, 5).

K všeobecným rizikovým faktorom COVID-19 infekcie a jej závažného priebehu patria vek, rasa, mužské pohlavie, chronické ochorenia pľúc, kardiovaskulárne (KV) ochorenia, diabetes mellitus (DM), poru-

chy imunity, ochorenia NS, obličiek, pečene a polyfarmácia (6).

Problémovým je aj obdobie po prekonaní infekcie. Rekonvalescencia môže byť dlhšia než po iných respiračných infekciách. Ešte aj niekoľko mesiacov po jej prekonaní môže u niektorých pacientov pretrvávajúca znížená výkonnosť, dýchavica pri námahe, bolesti svalov, kĺbov a hlavy, psychické problémy, na ktorých participuje aj intenzívna dlhotrvajúca liečba. Najčastejším trvalým následkom je pozápalová fibrotizácia pľúc. Ostatné príznaky bývajú reverzibilné a väčšinou ustúpia do 6 – 12 mesiacov (4).

Letalita sa pohybuje od 1 do 10 % s geografickými odlišnosťami. Ovlivnená je počtom realizovaných testov pri miernych prípadoch, ako aj podielom infikovaných seniorov, nakoľko riziko úmrtia stúpa s vekom. Kým u ľudí vo veku do 39 rokov je letalita iba 0,1 %,

Tabuľka 1. Manifestácia infekcie COVID-19 (podľa 46)

Centrálny nervový systém	cievna príhoda
	polyneuropatia
	encefalitída
	hemoragická encefalopatia
	zmenené vedomie
	bolesti hlavy
	hyposmia
	paralýza
Kardiovaskulárne prejavy	epilepsia
	KV ochorenia (infarkt myokardu, srdcové zlyhanie)
	myokarditída
	kardiomyopatia
Hematologické prejavy	arytmie
	koagulopatia
	lymfopénia, leukopénia
	trombocytopenia
	diseminovaná intravaskulárna koagulopatia
Syndrómy po intenzívnej starostlivosti	venózný trombembolizmus
	delírium
	kognitívne oslabenie
	strata svalstva a slabosť
Psychologické prejavy	oslabenie mentálneho zdravia
	úzkosť
	depresia
	PTSD
	poruchy spánku
	chronická únava
Pľúcne prejavy	panická porucha
	nižšia cvičebná kapacita
	zhoršená difúzna kapacita
Renálne prejavy	fibrotické intersticiálne ochorenie pľúc
	AKI
	hematúria
Gastrointestinálne prejavy	proteinúria
	abdominálna bolesť
	GI krvácanie
	vracanie, nevoľnosť, hnačka
	hepatitída
	pankreatitída

AKI – akútne poškodenie obličiek,
GI – gastrointestinálny, KV – kardiovaskulárny,
PTSD – posttraumatická stresová porucha

u 60 – 69-ročných pacientov je to už 2,4 %, 70 – 79-ročných 10,2 % a starších ako 80 rokov až 29,8 % (3). V súčasnosti publikované dáta sa vyznačujú znížením letality, čo je podmienené očkovaním, premorenosťou v populácii, účinnejšími možnosťami liečby, ako aj výskytom variantu omikron.

Patofyziológia infekcie vírusom SARS-CoV-2

Podobne ako ostatné vírusy SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome

Coronavirus) aj nový **koronavírus SARS-CoV-2** využíva väzbu s angiotenzín konvertujúcim enzýmom 2 (ACE2) (7) prostredníctvom transmembránového spike (S) glykoproteínu bunky, ktorý pozostáva z dvoch podjednotiek. Podjednotka S1 je zodpovedná za väzbu na receptor hostiteľskej bunky a S2 zabezpečuje fúziu vírusovej membrány s membránou infikovanej bunky (8). Koexpresia ACE2 so serínovou proteázou TMPRSS, ktorej proteolytickú aktiváciu si vyžaduje S glykoproteín, je kľúčová pre vstup SARS-CoV-2 do hostiteľských buniek (9). SARS-CoV-2 v cytosole infikovanej bunky začne transláciu jej RNA a syntézu viriónu. Replikácia genómu prebieha vo vezikulách endoplazmatického retikula (ER) a Golgiho komplexu. ACE2 exprimujú alveolárne bunky typu II, pažerákové keratinocyty, pečeneňové cholangiocyty, epitelové bunky žalúdka, kolonocyty hrubého čreva, ileum, konečník.

Terapeutické možnosti infekcie COVID-19

Počas dva a pol roka „boja“ s infekciou COVID-19 došlo k významnému pokroku v prevencii prostredníctvom očkovania, ako aj v liečbe, ktorá začínala od „nie úplne štandardných postupov“, keď sa napriek kontroverzným odborným diskusiám podávali aj lieky bez relevantných podkladov o ich účinnosti a bezpečnosti pre pacientov infikovaných vírusom SARS-CoV-2. V súčasnosti už existuje viacero liečiv, ktoré sú na základe výsledkov realizovaných štúdií efektívne pri infekcii COVID-19 a vykazujú aj bezpečný profil pre pacienta. Súčasne dostupná liečba pozostáva zo symptomatickej (antipyretiká, antitusiká, mukolytiká, bronchodilatanciá), ktorá je indikovaná u nerizikových pacientov s ľahkým až stredne závažným priebehom ochorenia, cez perorálne antivirotiká (AV), ktoré je možné podávať ambulantne pacientom s miernym až stredne ťažkým priebehom ochorenia plus s minimálne jedným rizikovým faktorom (RF) ťažkého priebehu ochorenia, a pre najťažšie formy a najrizikovejších pacientov je možnosť parenterálne podávaných AV spolu s komplexnou liečbou počas hospitalizácie. Ďalšou z možností je ambulantné podávanie monoklonálnych protilátok (mAb), ktoré však majú výrazne zníženú účinnosť proti variantu omikron, a preto sa aktuálne ich podávanie neodporúča (10).

Perorálne antivirotiká

Od leta 2022 sa na Slovensku rozšírila možnosť ambulantného podávania 2 perorálnych AV (Lagevrio a Paxlovid) rizikovým pacientom s miernym až stredne ťažkým priebehom ochorenia. Obidva lieky je potrebné nasadiť do 5 dní od vzniku symptómov ochorenia.

1. **Lagevrio 200 mg** (molnupiravir – MOV) je liečivo, ktoré je v súčasnosti v štádiu posudzovania Európskou liekovou agentúrou (EMA), ktorá vydala odporúčanie národným autoritám k možnosti používať MOV pred registráciou v súlade s článkom 5 (3) Nariadenia (ES) 726/2004 Európskeho parlamentu a Rady z 31. marca 2004, ktorým sa stanovujú postupy Spoločenstva pri povoľovaní liekov na humánne použitie a na veterinárne použitie a ktorým sa zriaďuje Európska agentúra pre lieky, a je využívaný vo viacerých krajinách EÚ v súlade s núdzovým registračným rozhodnutím, ktoré je platné vo viacerých štátoch (napr. USA, Veľká Británia) (11).

MOV je perorálne podávaný ribonukleozidový prekurzor so širokou antivírusovou aktivitou proti viacerým respiračným RNA (ribonukleová kyselina) vírusom vrátane SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), ako aj vírusom sezónnej a pandemickej chrípky. MOV je prodrug, ktorý sa po perorálnom podaní rýchle absorbuje a už počas absorpcie alebo prvého prechodu pečenoňou je hydrolyzovaný esterázami na cystitidový ribonukleozidový analóg (NHC). Výsledkom je vysoká a rýchla biologická dostupnosť NHC v systémovej cirkulácii, odkiaľ sa pomocou nukleozidových transportérov dostáva do buniek, kde je kinázami hostiteľa fosforylovaný a premenený na aktívnu formu NHC-trifosfát (NHC-TP). Ten je pomocou vírusovej RNA polymerázy inkorporovaný do RNA SARS-CoV-2, čo vedie k akumulácii chýb v genóme vírusu a inhibícii jeho replikácie (12, 13, 14, 15). Antivírusová aktivita MOV bola dokázaná proti variantom alfa, beta, gama, delta aj omikron (4, 16, 17), podobne ako aj proti ostatným humánnym koronavírusom, venezuelskému konskému vírusu encefalitídy, respiračnému

syncytiálnemu vírusu, vírusu influenzy A a B, ebola vírusu (15, 18). Počas liečby sa nezaznamenal vznik rezistencie (4, 15, 17). Cena päťdňovej liečby MOV sa uvádza cca 700 – 706 dolárov (15, 19).

2. **Paxlovid 150 mg + 100 mg (PXD)** je liek obsahujúci dve liečivá PF--07321332 (nirmatrelvir – NMV) a ritonavir (RTV) a bol schválený s podmienkou (20). PF-07321332/RTV je perorálne AV pozostávajúce z PF-07321332 (NMV), čo je perorálne podávaný inhibítor vírusovej proteázy (Mpro) SARS-CoV-2, ktorý sa vyznačuje antivírusovou aktivitou proti všetkým ľudským koronavírusom. Inhibícia Mpro SARS-CoV-2 bráni repikácii vírusu. Druhým komponentom je RTV, inhibítor HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus-1) proteázy a inhibítor CYP3A. Súčasné podávanie PF-07321332 s RTV zvyšuje jeho koncentráciu spomalením jeho hepatálneho metabolizmu, pričom mení aktivitu proti Mpro SARS-CoV-2. PF-07321332 s RTV sa vyznačujú veľkým počtom interakcií. PF-07321332 je induktorom enzýmov CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9. RTV je silný inhibítor CYP3A4 a stredne silný inhibítor CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2D6, inhibítor UGT1A1 a UGT1A3 (UDP-glucuronosyltransferáza), inhibítor transportérov organických aniónov a kationov a refluxných transportných systémov p-glykoproteínu či BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) (15, 17). Jeho antivírusová aktivita bola dokázaná proti variantom alfa, beta, gama, delta, omikron, ako aj ostatným koronavírusom vrátane SARS a MERS (21, 22). Cena päťdňovej liečby nirmatrelvir/RTV sa uvádza okolo 530 dolárov (15).

Indikácie, kontraindikácie, vedľajšie účinky, dávkovanie, výhody, nevýhody a upozornenia pre obidva prípravky pri infekcii COVID-19 sú uvedené v tabuľke 2.

Najväčšou klinickou limitáciou PF-07321332/RTV je veľký počet liekových interakcií vychádzajúcich zo skutočnosti, že PF-07321332 (NMV) je induktorom viacerých enzýmov a RTV je silným alebo stredne silným inhibítorom viacerých enzýmov a transportných systémov.

Klinicky významnými sú hlavne nasledovné liekové interakcie:

- Silná inhibícia CYP3A4 PF-07321332/RTV pri súčasnom užívaní s liečivom metabolizovaným CYP3A4 vedie k nárastu jeho plazmatickej koncentrácie, čo môže byť v niektorých prípadoch klinicky nebezpečné. Tomuto problému je možné predísť buď vysadením liečiva, alebo použitím iného AV.
- CAVE: Inhibícia CYP3A4 odznieva až 72 hodín po vysadení PF-07321332/RTV, čo je potrebné zohľadniť pri opätovnom návrate k liečbe.**
- PF-07321332/RTV substrát CYP3A4 pri súčasnom užívaní liečiva, ktoré silne indukuje tento enzým (napr. fenytoín, karbamazepín, rifampicín, ale aj ľubovník bodkovaný), dochádza k rýchlejšiemu odbúraniu PF-07321332/RTV, poklesu jeho hladiny a zníženiu účinnosti.

Na základe klinicky relevantných liekových interakcií je nevyhnutné pred nasadením PF-07321332/RTV overenie liekových interakcií v dostupných databázach (SPC alebo webových <https://lekoveinterakce.cz>; <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>) (20), resp. konzultovať klinického farmakológa alebo farmaceuta.

Závažnosť rizika potenciálnych liekových interakcií bežne užívaných liekov s PF-07321332/RTV jasne dokladuje práca Puenpatom et al. (23), v ktorej vyhodnotili v období od 1. 1. 2020 do 30. 6. 2021 v USA 718 387 pacientov s infekciou COVID-19. Až 60,2 % pacientov malo v čase diagnostikovania infekcie COVID-19 predpísaný aspoň jeden liek ovplyvňujúci CYP3A4 a až u 43,2 % bola identifikovaná dokonca kontraindikácia alebo závažné interakcie k podávaniu PF-07321332/RTV. Skupina pacientov s potenciálnym rizikom liekových interakcií bola v porovnaní s pacientmi bez tohto rizika signifikantne staršia, bolo v nej viac žien, žili v centrách dlhodobej starostlivosti alebo mali aspoň 1 komorbiditu zaradenú

do Charlson comorbidity indexu (kongestívne srdcové zlyhanie, periférne vaskulárne ochorenia, cerebrovaskulárne ochorenia, demencia, chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba, DM s/bez komplikácií, renálne ochorenie, nádorové ochorenie vrátane lymfómu a leukémie, okrem nádorov kože). V skupine pacientov, u ktorých bola liečba PF-07321332/RTV kontraindikovaná alebo predstavovala závažné riziko potenciálnych liekových interakcií bolo 62 % starších ako 60 rokov, 72 % malo DM, 62 % nádorové ochorenie, 74 % chronickú obličkovú chorobu (CKD) štádia G3 – G5 a 68 % žilo v zaradeniach dlhodobej starostlivosti.

Klinické štúdie s molnupiravirom a PF-07321332/ritonavírom

V prospech zavedenia obidvoch AV do širšej klinickej praxe zohrali významnú úlohu 2 kľúčové randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované klinické štúdie zamerané na posúdenie ovplyvnenia rizika hospitalizácie, resp. letality v priebehu 28, resp. 29 dní – MOVE-OUT (NCT04575597) 3. fáza s použitím MOV a EPIC-HR (NCT04960202) 2/3 fáza s použitím NMV/RTV (tabuľka 3) (15, 16, 21, 24, 25, 26, 27, 28).

V randomizovanej placebo kontrolovannej dvojito zaslepenej štúdiu fázy 3 MOVE-OUT u neočkovaných pacientov s miernym priebehom infekcie COVID-19 a minimálne jedným RF komplikovaného priebehu infekcie COVID-19 liečených ambulantne MOV do 5 dní od vzniku príznakov došlo v skupine pacientov liečených MOV k redukcii hospitalizácie alebo úmrtia na 28. deň o 30 % oproti placebo (29). V podskupine imunokompromitovaných pacientov sa liečbou MOV znížilo riziko progresie až o 68 % (30). U žiadneho z pacientov liečených MOV nebol v deň 3 detegovaný vírus v porovnaní s placebo skupinou, kde sa vyskytoval u 20,8 % pacientov a u imunokompromitovaných až u 42,9 % (30).

V randomizovanej dvojito zaslepenej placebo kontrolovannej štúdiu fázy 2/3 EPIC-HR (NCT04960202) bola zaznamenaná 88 % redukcia relatívneho rizika hospitalizácie z dôvodu infekcie COVID-19 a úmrtí z akejkoľvek príčiny na 28. deň a u pacientov

Tabuľka 2. Porovnanie molnupiraviru a nirmatrelvir-ritonaviru (upravené podľa 11, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 25)

	Molnupiravir	Nirmatrelvir-ritonavir
	≥ 18 rokov: rizikovní pacienti s miernym až stredným ochorením COVID-19 do 5 dní od nástupu príznakov	≥ 12 rokov alebo starší (≥ 40 kg): rizikovní pacienti s miernym až stredne ťažkým ochorením COVID-19 do 5 dní od nástupu symptómov
	pozitívny RT-PCR, LAMP alebo antigénový test vykonaný testovacou autoritou so zadaním výsledku do informačných systémov Moje e-zdravie, IS COVID, EPIS	pozitívny RT-PCR, LAMP alebo antigénový test vykonaný testovacou autoritou so zadaním výsledku do informačných systémov Moje e-zdravie, IS COVID, EPIS
	nevyžaduje sa liečba kyslíkom	nevyžaduje sa liečba kyslíkom
Indikácia	prítomnosť aspoň jedného RF 1) vek > 60 rokov 2) obezita a BMI > 35 kg/m ² 3) CKD G3 – G5 – vrátane hemodialýzy + nefrotického syndrómu 4) chronické ochorenie pečene v štádiu cirhózy alebo pokročilej fibrózy a prejavmi hepatálnej insuficiencie vrátane 5) chronické KV ochorenie v štádiu srdcového zlyhávania alebo s významnou kardiálnou dekompenzáciou v minulosti 6) AH v štádiu pokročilých orgánových komplikácií 7) chronické ochorenie pľúc s chronickou respiračnou insuficienciou a s exacerbáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu v minulosti 8) DM 1. a 2. typu s pokročilými chronickými komplikáciami 9) ťažká forma Parkinsonovej choroby a iné neurologické ochorenia s rizikom respiračného zlyhania pri ochorení COVID-19 10) závažné poruchy imunity s rizikom závažného priebehu infekcie ochorenia COVID-19 na základe rozhodnutia lekára – napr. pacienti s Downovým syndrómom a obezitou alebo inou vrodenou chybou asociovanou s Downovým syndrómom, na aktívnej hematologicko-onkologickej liečbe a po orgánových transplantáciách alebo po transplantáciách krvotvorných buniek, so zle kontrolovanou infekciou HIV alebo na imunosupresívnej liečbe	prítomnosť aspoň jedného RF 1) vek > 60 rokov 2) obezita a BMI > 35 kg/m ² 3) CKD do G3 4) chronické ochorenie pečene v štádiu cirhózy alebo pokročilej fibrózy a prejavmi hepatálnej insuficiencie (Child-Pugh Class A – B) okrem vysoko pokročilej fibrózy pečene so stupňom fibrózy F4 5) chronické KV ochorenie v štádiu srdcového zlyhávania alebo s významnou kardiálnou dekompenzáciou v minulosti 6) AH v štádiu pokročilých orgánových komplikácií 7) chronické ochorenie pľúc s chronickou respiračnou insuficienciou a s exacerbáciami vyžadujúcimi hospitalizáciu v minulosti 8) DM 1. a 2. typu s pokročilými chronickými komplikáciami 9) ťažká forma Parkinsonovej choroby a iné neurologické ochorenia s rizikom respiračného zlyhania pri ochorení COVID-19 10) závažné poruchy imunity s rizikom závažného priebehu infekcie ochorenia COVID-19 na základe rozhodnutia lekára – napr. pacienti s Downovým syndrómom a obezitou alebo inou vrodenou chybou asociovanou s Downovým syndrómom, na aktívnej hematologicko-onkologickej liečbe a po orgánových transplantáciách alebo po transplantáciách krvotvorných buniek, so zle kontrolovanou infekciou HIV alebo na imunosupresívnej liečbe
	poučenie pacienta + podpísaný informovaný súhlas	poučenie pacienta + podpísaný informovaný súhlas
	precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok	precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok
	indikácia a podávanie monoklonálnych protilátok	indikácia a podávanie monoklonálnych protilátok
Kontraindikácie		lieky, ktorých klírens výrazne závisí od CYP3A – riziko koncentrácie spájané so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi reakciami lieky, ktoré sú silnými induktormi CYP3A, pretože významne redukované plazmatické koncentrácie PF-07321332/RTV – riziko straty virologickej odpovede + možnej rezistencie CAVE: Opätovné nasadenie liečby najskôr po 72 h po vsadení PF-07321332/RTV
		indikácia a podávanie monoklonálnych protilátok
		ťažké ochorenia pečene (Child-Pugh Class C) a obličiek (eGFR < 30 ml/min)
Dávkovanie a trvanie liečby	800 mg (4 tbl á 200 mg), perorálne každých 12 hodín počas 5 dní s alebo bez jedla	300 mg nirmatrelviru (2 tbl á 150 mg) so 100 mg RTV (1 tbl á 100 mg) každých 12 hodín počas 5 dní s alebo bez jedla - redukcia dávky pri eGFR 30 – 60 ml/min – 150 mg nirmatrelviru (1 tbl á 150 mg) so 100 mg RTV (1 tbl á 100 mg t) každých 12 h počas 5 dní
Zabudnuté užitie dávky	do 10 h – užiť dávku a následne pokračovať v dávkovacej schéme (neduplikovať)	do 8 h – užiť dávku a následne pokračovať v dávkovacej schéme (neduplikovať)
Vedľajšie účinky	hnačka, nevoľnosť a závraty laboratórne – zmeny krvného obrazu, hepatálnych testov	dysgeúzia, hnačka, nauzea, hypertenzia, myalgia, rezistencia na HIV lieky
Zvláštne upozornenia	- neodporúča sa používať počas tehotenstva - nie je povolené používať u pacientov mladších ako 18 rokov – negatívny vplyv na kosti a chrupavku	- hepatotoxicita hlásená zriedkavo - počas tehotenstva opatrne – iba ak je mAb terapia nedostupná - rozvoj rezistencie voči HIV inhibítorom proteáz pri nekontrolovanej alebo nediagnostikovanej infekcii HIV-1 (aj keď toto riziko je nízke)
Liekové interakcie	žiadne – obmedzené údaje	rozsiahle liekové interakcie – dôvod kontraindikácie alebo úpravy liečby/dávky
Výhody	- orálna terapia - ambulatná liečba - žiadne liekové interakcie - možnosť podávania aj pri ťažkých formách poškodenia pečene a obličiek	- orálna terapia - ambulatná liečba - vyššia účinnosť - nižšia cena
Nevýhody	- nižšia účinnosť - neodporúča sa v tehotenstve - neodporúča sa do 18 rokov - vyššia cena	- vela a závažných liekových interakcií – kontraindikácia, úprava liečby/dávky - neodporúča sa u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min), redukcia dávky pri eGFR 30 – 60 ml/min - neodporúča sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh Class C) - riziko rezistencie voči HIV infekcii
Obmedzenia použitia	- nie je povolené vo veku < 18 rokov - začatie liečby u pacientov hospitalizovaných v dôsledku COVID-19 - dlhšie ako 5 po sebe nasledujúcich dní - opakovaná liečba - kombinácia s inými AV	- nie je povolené vo veku < 18 rokov - nie je povolené < 40 kg - začatie liečby u pacientov hospitalizovaných v dôsledku COVID-19 - dlhšie ako 5 po sebe nasledujúcich dní - opakovaná liečba - kombinácia s inými AV

RF – rizikový faktor, KV – kardiovaskulárny, AH – arteriálna hypertenzia, CKD – chronická obličková choroba, HIV – vírus ľudskej imunodeficiencie, BMI – body mass index, RTV – ritonavir, mAb – monoklonálna protilátka, eGFR – odhad poklesu glomerulárnej filtrácie, AV – antivirotiká

so začatou liečbou PF-07321332/RTV do 3 dní od príznakov infekcie 89 %. V skupine liečených pacientov PF-07321332/RTV (NTV/RTV) nebolo zaznamenané žiadne úmrtie v porovnaní s 13 úmrtiami v placebovej skupine (28).

Výsledky obidvoch štúdií sa stali podkladom na rozšírenie klinického využitia obidvoch AV a stále bývajú komparované s výsledkami nových klinických štúdií. V súčasnosti je však potrebné výsledky oboch štúdií hodnotiť so zohľadnením aktuálnej/odlišnej situácie. Charakteristickými črtami súčasnej epidemiologickej situácie oproti publikovaným štúdiám sú:

- zaočkovanosť proti SARS-CoV-2,
- premorenosť infekcie,
- odlišný variant s odlišným klinickým priebehom a rizikom závažnosti priebehu ochorenia.

Okrem uvedených kľúčových štúdií pribúdajú ďalšie, s vyhodnotením účinnosti a bezpečnosti obidvoch AV.

MOV bol prvým orálnym AV s dokázanou vysoko efektívnou redukciou vírusu SARS-CoV-2 z nazofaryngu, ako aj vírusovej RNA. V randomizovanej placebo kontrolovanej štúdií fázy 2a u neočkovaných pacientov zameranej na efektívnosť a optimalizáciu dávkovania MOV (200 mg, 400 mg, 800 mg) nebol na 5. deň liečby izolovaný vírus u žiadneho z pacientov, ktorým bol podávaný MOV (400 alebo 800 mg 2-krát denne počas 5 dní), kým v placebovej skupine sa vyskytovala pozitívnosť u 11 %. Negatívita PCR sa dosiahla rýchlejšie u pacientov v dávkovacím režime MOV 800 mg 2-krát denne (medián 14 dní) oproti placebovej skupine (medián 15 dní), $p = 0,013$ (31). Podávaný MOV bol bezpečný a pacientmi dobre tolerovaný (31).

Účinnosť a bezpečnosť MOV sa potvrdila aj v malej (116 pacientov) randomizovanej placebo kontrolovanej štúdií u pacientov väčšinou očkovaných 3 alebo 2 dávkami (90 % v MOV skupine verus 93,6 % v placebovej skupine) infikovaných variantom omikron. Klírens RNA vírusu bol dosiahnutý na 9. deň v porovnaní s 10. dňom v placebovej skupine ($p = 0,0092$). Liečba bola veľmi dobre tolerovaná, vyskytli sa iba 3 nežiaduce účinky – raš a elevácia hepatálnych enzýmov (32). Vyhodnotenie 6 randomizovaných klinických štúdií sledujúcich 4796 pacientov s rizikom hospitalizácie vyšším ako 10 % dokázalo redukciu rizika

hospitalizácie o 16/1000 pacientov a skrátenie trvania príznakov o 3,4 dňa a stalo sa východiskom pre odporúčanie MOV v liečbe infekcie COVID-19 (33).

Klinická štúdia realizovaná u 145 plne zaočkovaných pacientov s miernym až stredne ťažkým priebehom infekcie COVID-19 (priemerný vek 71 rokov, 61 % mužov) a RF pre progresiu ochorenia, resp. vznik komplikácií (37 % s KV ochorením, 23 % s vrodeným alebo získaným imuno-deficitom, 22 % s onkologickým/onkohematologickým ochorením v aktívnej fáze) potvrdila účinnosť liečby MOV. 30 dní od stanovenia diagnózy a nasadenia MOV potrebovali iba 4/2,7 % pacienti hospitalizáciu, žiaden nepotreboval umiestnenie na JIS a ani nikto nezomrel. Mierne nežiaduce účinky boli pozorované iba u 2/1,4 % pacientov (raš). Výsledky je však potrebné interpretovať v závislosti od viacerých limitácií/špecifik, ktorými sa štúdia vyznačovala. Išlo o malý súbor (145 pacientov) z jedného centra, štúdia bola nekontrolovaná (placebom ani iným AV), neobsahovala dostatočné klinické a virologické dáta (predpoklad variantu omikron – štúdia realizovaná január – február 2022), zaradení boli iba plne zaočkovaní pacienti (34). Na druhej strane 14,6 % plne zaočkovaných pacientov, ktorým nebola nasadená liečba AV, potrebovalo hospitalizáciu, u 8,4 % sa rozvinula ťažká infekcia COVID-19 a 1,6 % zomrelo (35). U neočkovaných a AV neliečených pacientov došlo k úmrtiu do 29 dní až u 7,3 % pacientov (27).

Ďalšia malá klinická štúdia 192 pacientov (109/56,8 % bolo plne očkovaných) priemerného veku 70,4 rokov liečených MOV viedla iba u 10,4 % pacientov k progresii ochorenia. Zvýšené riziko progresie ochorenia vykazovali pacienti infikovaní SARS-CoV-2 počas hospitalizácie, starší pacienti, pacienti s neurologickým ochorením, s dyspnoe. Skoré nasadenie liečby redukovalo riziko progresie ochorenia. Nežiaduce účinky sa vyskytli iba u 6,8 % pacientov (závraty, nauzea, diareja, bolesť brucha, elevácia hepatálnych testov, kovová chuť, raš) a iba u 1 bolo potrebné prerušenie/ukončenie liečby. Celkovo zomrelo 13/7,2 % pacientov, z toho na COVID-19 infekciu iba 7 (36).

V priebehu februára – marca 2022 sa v Bukurešti v Rumunsku realizovala klinická štúdia u 46 ambulantne lie-

čených pacientov s priemerným vekom 48,5 roka (s prevahou mužov 26/56,5 %) s infekciou COVID-19, ktorým bola v priemere po 3,5 dni od manifestácie klinických prejavov nasadená liečba MOV. Z vyhodnoteného súboru 26/56,5 % pacientov trpelo jednou z rizikových chronických diagnóz a 38/82,6 % pacientov bolo plne zaočkovaných, 65,8 % dostalo aj booster dávku. 45 pacientov absolvovalo CT (počítačová tomografia) vyšetrenie pľúc. Z nich u 13/28,93 % sa zaznamenali zmeny zodpovedajúce COVID-ovej pneumónii a zistila sa u nich spojitosť s nezaočkovanosťou (75 % neočkovaní verus 18,4 % neočkovaní pacienti, $p = 0,002$), ktorá predstavuje kľúčový RF ťažkého priebehu infekcie. U všetkých pacientov až na jedného došlo podľa telefonického zisťovania 5 dní po nasadení liečby k zlepšeniu klinických symptómov, nerozvinulo sa respiračné zlyhanie a nebola u nich potrebná hospitalizácia. Iba jeden, 85-ročný neočkovaný pacient s kontrolovanou astmou bronchiale a CT nálezom miernej intersticiálnej pneumónie pri vstupnom vyšetrení bol opakovane vyšetrený na 3. deň liečby MOV pre tlakové bolesti na hrudníku a námahové dyspnoe, ktoré si ale nevyžadovali oxygenoterapiu ani hospitalizáciu. Výsledky štúdie jasne dokladujú účinnosť MOV aj na variant omikron, aj u očkovaných pacientov (37).

Publikované štúdie dokumentujú nielen klinickú účinnosť u neočkovaných, ako aj očkovaných pacientov s rôznymi variantami SARS-Cov-2, ale aj výbornú toleranciu a bezpečnosť MOV (27, 34, 36, 37).

Rovnako v odbornej literatúre pribúdajú klinické štúdie, ktoré dokladujú aj účinnosť a bezpečnosť PF-07321332/RTV. Jeho podanie znižuje riziko závažného priebehu ochorenia alebo smrti hazard ratio (HR) 0,54 (95 % CI 0,39 – 0,75). Podobne pozitívny efekt sa dosiahol aj adekvátnou vakcináciou pacientov HR 0,20 (95 % CI 0,17 – 0,2). Štúdia dokázala účinnosť a bezpečnosť PF-07321332/RTV ako u očkovaných, tak aj u neočkovaných pacientov, pričom najväčší benefit z liečby vykazovali starší a imunokompromitovaní pacienti, pacienti s neurologickými a KV ochoreniami ($p < 0,05$). Stav očkovania neovplyvňoval efektívnosť liečby PF-07321332/RTV ($p = 0,129$) (22).

Veľmi zaujímavými sa z kontextu výberu správneho AV, ušitého na mieru pacienta, javia výsledky štúdie autorov Arbel

et al. (38) realizovanej v priebehu januára – marca 2022, keď v Izraeli dominoval variant omikron. 3902 pacientom bol podávaný PF-07321332/RTV. Z hľadiska očkovania, resp. prekonania COVID-19 infekcie išlo o heterogénnu skupinu. Sledovaná skupina pacientov bola vyhodnotená z hľadiska úspešnosti liečby v závislosti od veku pacientov, pričom dosiahnuté výsledky potvrdili úspešnosť liečby u starších pacientov ≥ 65 rokov, kým v skupine mladších 40 – 64 rokov nebol dokázaný benefit podávania PF-07321332/RTV z pohľadu potreby hospitalizácie a úmrtia. U pacientov ≥ 65 rokov došlo k významnému poklesu potreby hospitalizácie v porovnaní s neliečenými pacientmi (14,7 prípadov/100 000 ľudí/deň verus 59,8 prípadov/100 000 ľudí/deň) HR 0,27 (95 % CI 0,15 – 0,49), HR úmrtia bol 0,21 (95 % CI 0,35 – 1,58). V skupine mladších pacientov 40 – 64-ročných nebol pozorovaný efekt liečby na riziko hospitalizácie (15,2 prípadov/100 000 ľudí/deň v liečenej skupine v porovnaní s 15,2 prípadmi/100 000 ľudí/deň u neliečených), HR 0,74 (95 % CI 0,35 – 1,58) a HR pre úmrtie bolo 1,32 (95 % CI 0,16 – 0,75).

Výsledky obidvoch prezentovaných štúdií dokazujú jasný benefit podávania PF-07321332/RTV starším pacientom, pričom u mladších nie je benefit jednoznačný (22, 38).

Liečba PF-07321332/RTV viedla u plne očkovaných pacientov k 45 % redukcii relatívneho rizika (návštevy pohotovosti, hospitalizácia a úmrtia v priebehu 30 dní) v porovnaní so skupinou pacientov bez tejto liečby (89/7,87 % verus 163/14,4 % non-PF-07321332/RTV). Po 30 dňoch liečby bolo bez klinických príznakov 88,15 % pacientov liečených PF-07321332/RTV v porovnaní s 84,16 % non-PF-07321332/RTV HR 0,57 (95 % CI 0,52 – 0,87, $p = 0,002$). Liečená skupina sa vyznačovala aj signifikantnou redukciou výskytu multisystémových symptómov a vzniku následných komplikácií (napr. infekcia dolných dýchacích ciest, arytmia, potreby rtg testov) (39).

Nakoľko mimo SR sa používajú aj iné perorálne AV, Wen et al. (40) vyhodnotili 8 štúdií zameraných na efektivitu liečby 3 AV. Okrem MOV a PF-07321332/RTV zahrnuli aj AV fluvoxamid (nedostupné v SR). Uvedená analýza dokladovala efektivitu sledovaných AV na redukcii mortality a hospitalizácie

cca v 67 % odds ratio (OR) 0,33 (95 % CI 0,22 – 0,49), pričom mortalitu znížili cca o 56 % a riziko hospitalizácie až o 80 %. Liečba všetkými 3 sledovanými AV nebola sprevádzaná vyšším výskytom NÚ v porovnaní s placebom a bola bezpečná.

Štúdie porovnávajúce MOV a PF-07321332/RTV (NMV/RTV)

V súčasnosti pribúdajú štúdie porovnávajúce obe AV – MOV a PF-07321332/RTV. Aktuálne publikované štúdie, na rozdiel od prvých štúdií (15, 16, 21, 24, 25, 26, 27, 28), jasne dokladujú porovnateľnú účinnosť obidvoch AV.

Najčastejším nedostatkom štúdií, ktoré favorizujú účinnosť jedného zo sledovaných AV, bývajú rôzne/neporovnateľné charakteristiky vyhodnocovaných súborov pacientov.

Napríklad v štúdiu Gentile et al. (41), v ktorej porovnávali účinnosť MOV (111/43,2 % pacientov) a PF-07321332/RTV (146/56,8 %), neboli súbory dostatočne príbuzné. Pacienti liečení PF-07321332/RTV boli štatisticky významne mladší oproti MOV ($p < 0,001$) a z komorbidít mali vyššie percento obezity (26,1 % verus 15,7 %, $p < 0,05$). Na druhej strane skupina liečená MOV v porovnaní s PF-07321332/RTV vykazovala štatisticky významne vyššie percento pacientov s chronickým ochorením srdca (49,4 % verus 12,6 %, $p < 0,001$) a rovnako sa v tejto skupine vyskytovalo väčšie zastúpenie pacientov s ≥ 2 komorbiditami. V priebehu 14 dní potrebovali 4/1,6 % pacienti hospitalizáciu (3/2,1 % v skupine MOV a 1/0,9 % v PF-07321332/RTV, $p = 0,460$). Iba 1 pacient, liečený MOV, zomrel. Medián dosiahnutia negatívneho výsledku dôkazu vírusu z výteru nosa bol 8 dní (8 dní/PF-07321332/RTV verus 10 dní/MOV, $p < 0,01$). Z celkového počtu 257 pacientov bolo zaznamenaných celkovo 37 nežiaducich účinkov/reakcií (hlavne dysgeúzia, diarea a nauzea). Minimálne jeden NÚ bol zaznamenaný u 31/12,1 % pacientov (13/8,9 % MOV verus 18/16,2 % PF-07321332/RTV, $p = 0,075$). Liečba bola prerušená iba u 2/0,8 % pacientov liečených MOV (krče a závraty). Dysgeúzia sa častejšie vyskytovala pri podávaní PF-07321332/RTV v porovnaní MOV (9,0 % verus 2,7 %, $p < 0,05$).

Wong et al. (42) publikovali retrospektívnu štúdiu porovnávajúcu účinnosť

MOV a PF-07321332/RTV u hospitalizovaných pacientov, bez potreby oxygenoterapie, s infekciou COVID-19 variant omikron BA.2. Porovnali efekt podávania MOV 1856 pacientom z 1856 pacientmi, ktorým sa podávalo placebo, a 890 liečených PF-07321332/RTV s rovnakým počtom pacientov, ktorým bolo podávané placebo. MOV znížil riziko celkovej mortality (hrubá miera incidencie na 19,98 prípadov/10 000 ľudí/deň (95 % CI 16,91 – 23,45) v porovnaní s placebom (38,07 prípadov/10 000 ľudí/deň (95 % CI 33,85 – 42,67), HR 0,48 (95 % CI 0,40 – 0,59), $p < 0,0001$). Aj u pacientov liečených PF-07321332/RTV sa riziko všetkých úmrtí znížilo (10,28 prípadov/10 000 ľudí/deň (95 % CI 7,03 – 14,51)) v porovnaní s placebom (26,47 prípadov/10 000 ľudí/deň (95 % CI 21,34 – 32,46), HR 0,34 (95 % CI 0,23 – 0,50), $p < 0,0001$). Obidve podávané AV znížili aj riziko progresie ochorenia (MOV – HR 0,60 (95 % CI 0,52 – 0,69), $p < 0,0001$; PF-07321332/RTV – HR 0,57 (95 % CI 0,45 – 0,72), $p < 0,0001$), ako aj potrebu oxygenoterapie (MOV – HR 0,69 (95 % CI 0,57 – 0,83), $p = 0,0001$; PF-07321332/RTV – HR 0,73 (95 % CI 0,54 – 0,97), $p = 0,032$). Pozoroval sa tiež štatisticky významne kratší čas potrebný na dosiahnutie redukcie vírusovej nálože (MOV – HR 1,38 (95 % CI 1,15 – 1,64), $p = 0,0005$; PF-07321332/RTV – HR 1,38 (95 % CI 1,07 – 1,79), $p = 0,013$). V potrebe invazívnej mechanickej ventilácie a potreby umiestnenia na JIS sa nezaznamenali rozdiely. Detailnejší rozbor uvedenej štúdie Zarebska-Michaluk et Flisiak (43) poukázal na skutočnosť, že nešlo o porovnanie dvoch AV navzájom, ale každého samostatne s placebom. Okrem toho vyhodnocované skupiny vykazovali štatisticky významné rozdiely. Pacienti liečení MOV boli oproti PF-07321332/RTV starší (priemer \pm SD) 80,8 \pm 13,0 verus 77,2 \pm 14,1 roka a vykazovali vyššie zastúpenia starších ako 65 rokov (87,6 % verus 82,6 %) a nižšie plne očkovaných (očkovaných najmenej 2 dávkami vakcíny Comirnaty alebo 3 dávkami CoronaVac) (6,2 % verus 10,5 %). Rovnako v indexe (Charlson's Comorbidity Index) komorbidít vykazovali rozdiely. Vyššie priemerné skóre bolo v skupine pacientov, ktorým sa podával MOV (priemer \pm SD) 5,8 \pm 1,9 verus 5,1 \pm 1,7 v skupine liečenej PF-07321332/RTV. Okrem toho v štúdiu absentujú detailné informácie ohľadom typu komorbidít. Napriek tomu, že autori vyhodnocovali hospitalizovaných

Tabuľka 3. Kľúčové klinické štúdie s molnupiravirom a nirmatrelvir-ritonavírom (upravené podľa 15, 16, 21, 24, 25, 26, 27, 30, 31)

Dizajn štúdie	Metódy	Výsledky	Interpretácie
MOVE-OUT (NCT04575597): 3. fáza randomizovaná dvojito zaslepená kontrolovaná placebom	Inklúzne kritériá: - vek ≥ 18 rokov - laboratórne potvrdená SARS-CoV-2 infekcia - randomizácia do 5 dní od nástupu symptómov - ≥ 1 rizikový faktor závažného ochorenia COVID-19 ¹ - neočkovaný Exklúzne kritériá: - predpokladaná hospitalizácia pre COVID-19 v priebehu nasledujúcich 48 h - dialýza alebo eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² - gravidita - neochota užívať antikoncepciu počas intervenčného obdobia a minimálne 4 dni po ukončení režimu - závažná neutropénia (absolútny počet neutrofilov < 500 x 10 ⁹ /l) - Tr < 100 000 x 10 ⁹ /l - očkovanie proti SARS-CoV-2 Intervencie: - MOV 800 mg alebo placebo perorálne 2-krát denne počas 5 dní Primárny endpoint (cieľ): - hospitalizácia súvisiaca s COVID-19 alebo smrť do 29. dňa	Charakteristika probandov: - MOV n = 709 - placebo n = 699 Primárne výsledky: - hospitalizácia súvisiaca s infekciou COVID-19 alebo všetky úmrtia do 29. dňa: skupina MOV 6,8 % (48 zo 709) verzus 9,7 % (68 z 699) placebo (pomer rizika 0,69; 95 % CI, 0,48 až 1,01) - 29-dňová úmrtnosť (všetky príčiny) MOV 1 (0,1 %) verzus 9 (1,3 %) placebo	- zníženie relatívneho rizika MOV 30 % - zníženie absolútneho redukcii rizika 2,9 % - číslo definujúce potrebu liečby: 35
EPIC-HR (NCT04960202): fáza 2/3 randomizovaná dvojito zaslepená kontrolovaná placebom	Inklúzne kritériá: - vek ≥ 18 rokov - laboratórne potvrdená SARS-CoV-2 infekcia - randomizácia do 5 dní od nástupu symptómov - ≥ 1 rizikový faktor závažného ochorenia COVID-19 ² - neočkovaný Exklúzne kritériá: - predchádzajúca infekcia COVID-19 v anamnéze - očkovanie proti SARS-CoV-2 Intervencie: - nirmatrelvir-RTV 300 mg/100 mg alebo placebo perorálne 2-krát denne počas 5 dní Primárny endpoint (cieľ): - hospitalizácia súvisiaca s COVID-19 alebo smrť do 28. dňa	Charakteristika probandov: - NMV/RTV n = 1039 - placebo n = 1046 Primárne výsledky³: - zníženie rizika v mITT analýze: nirmatrelvir-RTV 0,72 % (5 z 697) verzus 6,45 % (44 zo 682) placebo = -5,81 % (95 % CI, -7,78 % - -3,84 %) - zníženie rizika v mITT1 analýze: nirmatrelvir-RTV 0,8 % (8 z 1039) verzus 6,3 % (66 z 1 046) placebo = -5,62 % (95 % CI, -7,21 % - -4,03 %) - 28-dňová úmrtnosť (všetky príčiny) nirmatrelvir-RTV 0 % (0 z 1039) verzus 1,1 % (12 z 1046) placebo	Interpretácia: - zníženie relatívneho rizika nirmatrelvir-RTV 88 % - zníženie absolútneho rizika 5,5 % - číslo definujúce potrebu liečby: 19

MOV – molnupiravir, NMV – nirmatrelvir, RTV – ritonavir, eGFR – odhad poklesu glomerulárnej filtrácie, CI – konfidenčný interval, n – počet

¹Rizikové faktory progresie do závažného ochorenia: vek > 60 rokov, cukrovka, obezita (BMI ≥ 30), chronické ochorenie obličiek, závažné srdcové stavy, chronická obštrukčná choroba pľúc alebo aktívna rakovina.

²Rizikové faktory progresie do závažného ochorenia: vek ≥ 60 rokov, cukrovka, nadváha (BMI > 25), chronické ochorenie pľúc (vrátane astmy), chronické ochorenie obličiek, aktívny fajčiar, imunosupresívne ochorenie, resp. imunosupresívna liečba, kardiovaskulárne ochorenia, hypertenzia, kosáčikovitá anémia, neurovývojové poruchy, aktívna rakovina alebo medicínsky podmienená technologická závislosť.

³Súbor analýzy mITT zahŕňal všetkých liečených jedincov s nástupom symptómov ≤ 3 dni, ktorí od začiatku nedostávali a ani sa neočakávalo, že dostanú liečbu COVID-19 terapeutickou monoklonálnou protilátkou (mAb); súbor analýzy mITT1 zahŕňal všetkých liečených jedincov s nástupom symptómov ≤ 5 dní, ktorí na začiatku nedostávali a ani sa neočakávalo, že dostanú terapeutickú mAb liečbu COVID-19.

pacientov, charakteristiky kohort boli skôr porovnateľné s ambulantne liečenými pacientmi zaradenými do štúdie MOVE-OUT a EPIC-HR oproti hospitalizovaným, ktorí boli sledovaní v štúdiu MOVE-IN, ktorej pacienti vykazovali vážnejší priebeh ochorenia a približne polovica potrebovala suplementáciu kyslíkom. Výsledky štúdie autorov Wong et al. (42) jasne podporujú vhodnosť/potrebu skorého nasadenia perorálnej AV liečby u pacientov s miernym až stredne závažným priebehom infekcie COVID-19, ktorí sú rizikoví z hľadiska závažného, resp. komplikovaného priebehu infekcie (43).

Wang et al. (44) publikovali výsledky retrospektívnej kohortovej štúdie zameranej na elektronické zdravotné záznamy 92 miliónov pacientov z multicentrickej a celoštátnej databázy v USA. Vyhodnotený

súbor tvorilo 13 644 pacientov vo veku ≥ 18 rokov, ktorým bola diagnostikovaná infekcia COVID-19 medzi januárom až augustom 2022 a podával sa im PF-07321332/RTV (n = 11 270) alebo MOV (n = 2 374) do 5 dní od nákazy COVID-19. Autori sa zamerali na riziko návratu infekcie COVID-19 na základe zhodnotenia infekcie, symptómov a potreby hospitalizácie. 7-dňová a 30-dňová návratnosť ochorenia COVID-19 bola po liečbe PF-07321332/RTV 3,53 % a 5,40 %, návratnosť z hľadiska prítomnosti príznakov infekcie COVID-19 bola 2,31 % a 5,87 % a potreba hospitalizácie 0,44 % a 0,77 %. V skupine pacientov liečených MOV bola 7-dňová a 30-dňová návratnosť ochorenia COVID-19 5,68 % a 8,59 %, prítomnosť symptómov infekcie COVID-19 3,75 % a 8,21 % a potreba hospitalizácie 0,84 % a 1,39 %.

Pri porovnaní oboch liečených skupín sa nezistili štatisticky významné rozdiely v rizikách návratu. V oboch skupinách pacienti, u ktorých došlo k návratu infekcie, symptómov alebo hospitalizácie, mali viacero rizikových faktorov a riziko sa zvyšovalo s časom od prekonania infekcie.

Výsledky v súčasnosti vyhodnocovaných klinických štúdií by mali priniesť ešte relevantnejšie dáta týkajúce sa aktuálnej účinnosti AT.

Antivirotiká z pohľadu praktického využitia všeobecným lekárom

Výber vhodného AV si vyžaduje zohľadnenie viacerých faktorov, ktoré môžu ovplyvniť účinnosť, ako aj bezpečnosť liečby. Patria sem vek pacienta (hmotnosť),

komorbidity so zohľadnením závažnosti poškodenia obličiek alebo pečene, gravidita (aj potenciálna). Asi najdôležitejšie je detailne sa oboznámiť s aktuálnou liečbou (vrátane voľnopredajných liečiv, ako aj užívania rastlinných prípravkov), ktorá môže významne ovplyvniť výber AV z dôvodu rizika liekových interakcií, ktoré môžu byť klinicky významné. Ich nezohľadnenie môže byť relevantné z hľadiska neefektivity, resp. zvýšenia medicínskeho rizika podávanej liečby. Nasadenie liečby PF-07321332/RTV môže byť v porovnaní s MOV komplikované zdĺhavým overovaním potenciálnych rizikových liekových interakcií (cca 120 a z toho až 51 kontraindikácií), ktorými sú ohrození hlavne polymorbídni pacienti. Práve oni sú na uvedenie liečbu indikovaní, nakoľko sú rizikovní z hľadiska progresie ochorenia a vzniku komplikácií infekcie. Títo pacienti väčšinou užívajú celú paletu farmák. Pred nasadením PF-07321332/RTV je potrebné každý jeden liek (rastlinný prípravok) užívaný pacientom zhodnotiť z hľadiska potenciálne rizikových liekových interakcií a až následne rozhodnúť o nasadení PF-07321332/RTV.

CAVE: Pred nasadením PF-07321332/RTV je potrebné overenie interakcií v SPC alebo z dostupných dát, resp. na webovom sídle Databázy liekových interakcií DrugAgency (<https://lekoveinterakce.cz>), alebo na stránke liverpoolskej university (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>) alebo konzultovať klinického farmakológa alebo klinického farmaceuta (4).

Na rýchlu orientáciu môže slúžiť aj Usmernenie MZ SR (20), ktoré uvádza sprievodný zoznam obsahujúci potenciálne rizikové lieky z hľadiska liekových interakcií PF-07321332/RTV. Ako sa však píše v samotnom usmernení, nemôže sa považovať za úplný zoznam všetkých možných liekov, ktoré sú kontraindikované alebo sa ich súbežné podávanie s PF-07321332/RTV neodporúča. Pre jeho lepšie využitie v každodennej praxi by sme odporúčali doplniť niektoré veľmi často používané lieky (aj u lekárov prvého kontaktu) v nasledovných skupinách:

- lipidy modifikujúce látky – inhibítory HMG Co-A reduktázy – atorvastatín, ktorý je najčastejšie podávaným statínom po akútnej koronárnej príhode a po perkutánnej koronárnej intervencii

Tabuľka 4. Manažment liečby paxlovidom z hľadiska liekových interakcií (upravené podľa 4, 20, 45)

Lieková skupina	Liečivá látka	Bazálny manažment LI
Analgetiká	paracetamol	bez LI
	fentanyl, oxykodón, tramadol	↓ dávku o 50 %, monitoring pacienta – riziko sedácie, použiť iné AV
Antiflogistiká (NSA)	petidín	použiť iné AV
	diklofenak, ibuprofén	bez LI
	piroxikam	použiť iné NSA alebo iné AV
Antiagreganciá	ASA	bez LI
	klopidogrel	použiť iné AV
	prasugrel	bez LI
	tikagredol	použiť iné AV
Antiarytmiká	amiodarón	použiť iné AV
	digoxín, ivabradín	použiť iné AV
	propafenón, flekainid	použiť iné AV
Antibiotiká	klaritromycín	použiť azitromycín
	rifampicín	použiť iné AV
	kyselina fuzidová	použiť iné AV
	ostatné ATB	bez LI
Antidepresíva	citalopram, escitalopram, vanlafaxín	bez LI
	fluoxetín, fluvoxamín, paroxetín, sertralín	monitoring pacienta – riziko sedácie hlavne pri vyšších dávkach
	alprazolam	↓ dávku o 50 % alebo použiť iné AV
Antidiabetiká	ľubovník bodkovaný	vysadiť
	inzulín	bez LI
	perorálne antidiabetiká	bez LI
Antihistaminiká	cetirizín	bez LI
	fexofenadín, loratadín, rupatadín, astemizol, terfenadín	vysadiť počas PF-07321332/RTV alebo zmeniť na cetirizín
	ACEI, sartany	bez LI
Antihypertenzíva	betablokátory	bez LI
	blokátory Ca kanálov – amlodipín, felodipín, nifedipín, nitrendipín, diltiazem	↓ dávku + monitorovať TK – resp. použiť iné AV
	centrálne: rilmenidín, moxonidín, metyldopa, urapidil	bez LI
	diuretiká	bez LI
	doxazosín	↓ dávku + monitorovať TK – resp. použiť iné AV
	eplerenón	použiť iné AV
	spironolaktón	bez LI
	nitráty	bez LI
Antikoagulanciá	apixaban, dabigatran, rivaroxaban	použiť iné AV
	edoxaban	↓ dávku na 30 mg/deň alebo použiť iné AV
	warfarín	použiť iné AV
	LMWH	bez LI
Antikoncepcia		bez LI
Antikonvulzíva	fenobarbital, fenytoín, karbamazepín	použiť iné AV
	gabapentín, levetiracetam, pregabalín	bez LI
Antimykotiká	flukonazol	bez LI
Antipsychotiká	itrakonazol, vorikonazol	použiť iné AV
	klozapín, quetiapín	použiť iné AV
Antitusiká	tiaprid	bez LI
	butamirát, levodropropizid	bez LI
Benzodiazepíny, hypnotiká	kodeín	riziko sedácie – dávku titrovať – použiť iné AV
	alprazolam, zolpidem	↓ dávku o 50 %
	diazepam, klonazepam, midazolam, bromazepam, oxazepam	použiť iné AV
Hormóny štítnej žľazy		bez LI
Hypolipidemiká	fibráty	bez LI
	statíny	vysadiť alebo skoro po akútnom koronárnom syndróme použiť iné AV
Inhalačné bronchodilatanciá	salmeterol	použiť iné beta2mimetikum alebo iné AV
Inhibítory protónovej pumpy	ostatné	bez LI
Inhibítory PDE5	avanafil, sildenafil, vardenafil	vysadiť počas liečby PF-07321332/RTV
Kortikosteroidy – perorálne, inhalačné, topické	dexametazon (plná p.o. dávka)	znižovať dávku alebo oddialiť liečbu alebo použiť iné AV
	ostatné	bez LI
Liečivá pri benígnej hypertrofii prostaty	alfuzosín, silodosín, tamsulosín	vysadiť počas PF-07321332/RTV
Liečivá pri terapii hyperaktívneho močového mechúra	finasterid	bez LI
Látky upravujúce motilitu GIT	derifenacín, fesoterodín, solifenacín, tolterodín	vysadiť počas PF-07321332/RTV
	cisaprid	použiť iné AV

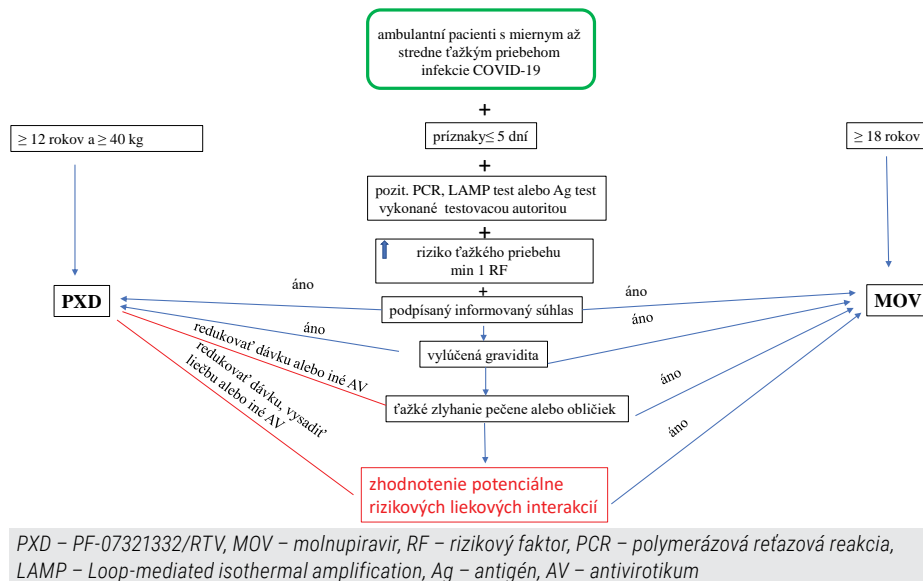
LI – liekové interakcie, AV – antivirotikum, LMW – nízkomolekulárne heparíny, ACEI – inhibítory angiotenzín konverzujúceho enzýmu, ASA – kyselina acetylsalicylová, Ca – kalcium, GIT – gastrointestinálny trakt

Znovu nasadiť liečbu – 72 h po ukončení liečby PF-07321332/RTV.

Ak liek nie je v tabuľke – kontrola SPC alebo niektoré z databáz liekových interakcií alebo telefonicky konzultovať klinického farmakológa alebo farmaceuta, alebo podať iné AV.

V špecifických skupinách pacientov liečených imunosupresívami, onkologikami, antoretrovíroikami alebo liečbou indikovanou a manažovanou centrami konzultovať príslušného špecialistu alebo nasadiť iné AV.

Obrázok 1. Algoritmus výberu perorálneho antivirotika



a nie je ho možné svojvoľne vysadiť vo včasných štádiách – použiť iné AV,

- antikoagulantia – warfarín, ako aj ostatné nové (priame) antikoagulantia – použiť iné AV,
- analgetiká – fentanyl a tramadol, ktoré si vyžadujú redukciu dávky.

Vhodné by bolo doplniť zoznam tiež o skupinu antiagregancií, ktoré predstavujú veľmi často užívané lieky aj vo forme duálnej antiagregácie po perkutánnej koronárnej intervencii a nemôžu byť v akútnych štádiách svojvoľne vysadené – napr. klopidogrel a tikagredol, ktoré vylučujú súčasnú liečbu s PF-07321332/RTV, ako aj o skupinu antihypertenzív, z ktorých si blokátory kalciových kanálov a doxazosín vyžadujú aspoň redukciu dávky pri pravidelnom monitoringu krvného tlaku.

V Českej republike sa k problematike potenciálne rizikových interakcií PF-07321332/RTV s užívanými liekmi postavili aktívne dve odborné spoločnosti – Česká odborná spoločnosť klinické farmacie ČLS JEP a Spoločnosť infekčného lékarství ČLS JEP. Pracovní skupina pro farmakoterapii COVID-19 v ČR (45) vypracovala z hľadiska rýchlej orientácie v problematike liekových interakcií PF-07321332/RTV asi najpraktickejšiu pomôcku vo forme prehľadnej tabuľky, ktorá je vhodná pre všeobecných lekárov, ako aj lekárov na urgentnom príjme (tabuľka 4).

Po zhodnotení liekových interakcií je možno podávať PF-07321332/RTV za prechodného vysadenia doterajšej liečby

(ak je to možné), resp. redukcie dávky lieku (nie vždy reálne, potreba monitoringu liečby), alebo je PF-07321332/RTV kontraindikovaný a je potrebné zvoliť iné AV. Toto všetko je potrebné realizovať v krátkom čase. Nakoľko práca na urgentných príjmoch, ako aj v ambulancii všeobecných lekárov je charakterizovaná veľkým počtom vyšetrených pacientov, 60 – 80 za deň (nie je raritou aj 120), takýto manažment jedného pacienta môže významne negatívne ovplyvniť celý chod ambulancie. Predpokladá sa, že u každého druhého až tretieho indikovaného rizikového pacienta na AV liečbu pre infekciu COVID-19 je potrebné pred nasadením PF-07321332/RTV overiť liekové interakcie. Podľa Puenpatom et al. (23) až u viac ako 40 % indikovaných pacientov na AV liečbu je PF-07321332/RTV kontraindikovaný alebo existuje riziko závažnej liekovej interakcie PF-07321332/RTV s užívanou liečbou.

Okrem toho pri liekoch nasadených špecialistami je potrebné telefonicky konzultovať manažment liečby (možnosť vysadenia, resp. náhrady liečiva, ktorá však nie vždy je možná).

Dôležitá je aj skutočnosť, že inhibícia CYP3A4 odzníeva až 72 hodín po vysadení PF-07321332/RTV, a preto v prípade vysadenia liečby je možný návrat k pôvodným liekom až po 72 hodinách od ukončenia podávania PF-07321332/RTV.

Algoritmus rozhodovania pri indikovaní perorálneho AV v ambulancii všeobecného lekára je uvedený na obrázku 1.

Záver

Na Slovensku máme od decembra 2020 dostupnú možnosť preventívneho očkovania proti COVID-19 rôznymi typmi vakcín, ktoré zohráva jednoznačne kľúčovú úlohu v prevencii/redukcii závažného priebehu infekcie. Od leta 2022 sú k dispozícii dve perorálne AT – molnupiravir a PF-07321332/ritonavir, ktoré sú určené na liečbu dospelých rizikových pacientov s miernym až stredne závažným priebehom ochorenia. Obidva lieky je potrebné nasadiť do 5 dní od prvých príznakov a na úhradu liečby treba, aby infekcia bola potvrdená pozitívnym RT-PCR, LAMP alebo antigénovým testom vykonaným testovacou autoritou so zadaním výsledku do informačných systémov Moje e-zdravie, IS COVID, EPIS a bol podpísaný informovaný súhlas. Nakoľko obidve AV vykazujú klinickú účinnosť pri všetkých variantoch SARS-CoV-2 a pacienti ich dobre tolerujú, pri výbere vhodného antivirotika je potrebný individuálny prístup, ktorý zohľadňuje prítomné komorbidity aj s ohľadom na stupeň/štádium ochorenia. Kľúčovým pred nasadením PF-07321332/ritonavir je zhodnotenie liekových interakcií, ktoré si môžu vyžadovať úpravu/vysadenie liečby, resp. liečbu iným antivirotikom.

Individuálne posúdenie perorálnej antivirotickej liečby, na základe platných usmernení, je vysoko efektívne z hľadiska redukcie progresie ochorenia, potreby hospitalizácie, umiestnenia na JIS a v neposlednom rade aj úmrtnosti. Je veľkým pozitívom, že aj na Slovensku máme na výber z dvoch účinných perorálnych ambulantne podávaných antivirotik, čo umožňuje efektívne a bezpečne liečiť všetkých indikovaných pacientov vhodným liekom. Nakoľko stále prebiehajú ďalšie klinické štúdie a vyhodnocovanie už realizovaných, v budúcnosti možno budeme vedieť ešte presnejšie definovať „najvhodnejšie antivirotikum“ pre každého indikovaného pacienta.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Wassie GT, Azene AG, Bantie GM, et al. Incubation period of severe acute respiratory syndrome novel coronavirus 2 that causes coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res.* 2020;93:100607.
2. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptoma-

- tic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17:e1003346.
3. Stokes EK, Zambiano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance United States, January 22 – May 30, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:759-765.
 4. Marek Š, Chrdle A, Husa P, Beneš J, Dlouhý P. Covid-19: diagnostika a léčba. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (verze 30/05/2022) [online]. Available from: <www.infekce.cz>. Accessed August 19, 2022b.
 5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-9) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-1242.
 6. Gandhi RT, Lynch JB, Rio CD. Mild or Moderate Covid-19 [online]. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757-1766. Available from: <doi:10.1056/NEJMcip2009249>. Accessed April 24, 2020.
 7. Behzas S, Aghaghazvini L, Radmard AR, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview [online]. *Clin Imaging.* 2020;66:35-41. Available from: <10.1016/j.clinimag.2020.05.013>. Accessed May 18, 2020.
 8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor [online]. *Cell.* 2020;181(2):271-280. Available from: <doi:10.1016/j.cell.2020.02.052>. Accessed April 16, 2020.
 9. Khan S, Chen L, Yang CR, et al. Does SARS-CoV-2 Infect the Kidney? [online]. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(12):2746-2748. Available from: <doi:10.1681/ASN.2020081229>. Accessed October 13, 2020.
 10. Vyhlasenie MZ SR číslo: Z009182-2022 z 3. februára 2022. Available from: <https://www.health.gov.sk/Zdroje/Sources/Covid-19/Dokumenty/oznamenie-o-obmedzeni-podavania-monoklonalnych-protilatok.pdf.pdf>. Accessed August 30, 2022.
 11. Usmerenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k liečbe antivirotickým liečivom molnupiravir (Lagevio 200mg) pri miernom až stredne ťažkom priebehu ochorenia COVID-19 Z061108-2022, z 19.8.2022a.
 12. Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappel JD, et al. Small-molecule antiviral β-D N 4-hydroxycytidine inhibits a proofreading-intact coronavirus with a high genetic barrier to resistance. *J Virol.* 2019;93(24):e01348-19.
 13. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med.* 2020;12(541):eabb5883.
 14. Toots M, Yoon JJ, Cox RM, et al. Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med.* 2019;11(515):eaax5866.
 15. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs [online]. *Clin Infect Dis.* 2022 Mar 4;ciac180. Available from: <doi:10.1093/cid/ciac180>. Accessed March 4, 2022.
 16. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/cder-scientific-review-documents-supporting-emergency-use-authorizations-drug-and-biological> [online]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155241/download>. Accessed January 15, 2022b.
 17. Marek Š, Chrdle A, Husa P, et al. Covid-19: diagnostika a léčba. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (verze 11/05/2022) [online]. Available from: <www.infekce.cz>. Accessed August 19, 2022a.
 18. Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment [online]. *Pharmacol Res Perspect.* 2022Feb;10(1):e00909C. 10.1002/prp2.909>. Accessed September 15, 2022.
 19. Extance A. Covid-19: What is the evidence for the antiviral molnupiravir? [online]. *BMJ.* 2022;377:o926. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o926>. Accessed April 13, 2022.
 20. Usmerenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k liečbe antivirotickým liekom Paxlovid 150 mg + 100 mg pri miernom až stredne ťažkom priebehu ochorenia COVID-19 Z061092-2022 z 19.8.2022b.
 21. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/cder-scientific-review-documents-supporting-emergency-use-authorizations-drug-and-biological> [online]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155194/download>. Accessed January 15, 2022d.
 22. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients [online]. *Clinical Infectious Diseases.* 2022. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/361050743>. Accessed August 28, 2022.
 23. Puenpatom A, Williams G, Yi D, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions with ritonavir-containing COVID-19 therapies. 2022. (poster presentation) Making A Difference in Infectious Diseases® 2022 Annual Meeting, Orlando, Florida.
 24. US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Molnupiravir [online]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155054/download>. Accessed January 15, 2022a.
 25. US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid [online]. Available from: <https://www.fda.gov/media/155050/download>. Accessed January 15, 2022c.
 26. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19 [online]. *medRxiv.* 2021 Jun 17;2021.06.17.21258639. Available from: <doi:10.1101/2021.06.17.21258639>. Accessed June 17, 2021.
 27. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:509-520.
 28. Hammond J, Leister-Tabbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19 [online]. *N Engl J Med.* 2022;386:1397-408. Available from: <doi:10.1056/NEJMoa2118542>. Accessed February 16, 2022.
 29. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med.* 2021;NEJMoa2116044.
 30. Johnson MG, Puenpatom A, Moncada PA, et al. Effect of Molnupiravir on Biomarkers, Respiratory Interventions, and Medical Services in COVID-19: A Randomized, Placebo-Controlled Trial [online]. *Ann Intern Med.* 2022 Aug;175(8):1126-1134. Available from: <doi:10.7326/M22-0729>. Accessed Jun 7, 2022.
 31. Fischer WA, Eron JJ Jr, Holman W, et al. A Phase 2a Clinical Trial of Molnupiravir in Patients with COVID-19 Shows Accelerated SARS-CoV-2 RNA Clearance and Elimination of Infectious Virus. *Sci [online]. Transl. Med.* 2022;14(628):eabi7430. Available from: <doi:10.1126/scitranslmed.abi7430>. Accessed January 19, 2022.
 32. Zou R, Peng L, Shu D, et al. Antiviral Efficacy and Safety of Molnupiravir Against Omicron Variant Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial [online]. *Front. Pharmacol.* 2022 Jun 15;13:939573. Available from: <doi:10.3389/fphar.2022.939573>. Accessed June 15, 2022.
 33. WHO updates its treatment guidelines to include molnupiravir [online]. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/news/item/03-03-2022-molnupiravir>. Accessed March 3, 2022.
 34. Vena A, Traman L, Bavastro M, et al. Early Clinical Experience with Molnupiravir for Mild to Moderate Breakthrough COVID-19 among Fully Vaccinated Patients at Risk for Disease Progression [online]. *Vaccines.* 2022;10(7):1141. Available from: <doi:10.3390/vaccines10071141>. Accessed July 18, 2022.
 35. Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series—465 Health Care Facilities, United States, December 2020 – October 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022;71:1925.
 36. De Vito A, Colpani A, Bitti A, et al. Safety and efficacy of molnupiravir in SARS-CoV-2-infected patients: A real-life experience [online]. *J Med Virol.* 2022;1-7. DOI: 10.1002/jmv.28011. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.28011>. Accessed August 28, 2022.
 37. Streinu-Cercel A, Miron VD, Oană AA, et al. Real-World Use of Molnupiravir in the Treatment of Outpatients with SARS-CoV-2 Infection—A Patient Profile Based on the Experience of a Tertiary Infectious Disease Center [online]. *Pharmaceuticals.* 2022;15(9):1065. Available from: <https://doi.org/10.3390/ph15091065>. Accessed August 27, 2022.
 38. Arbel R, Sagy YW, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge [online]. *N Engl J Med.* Available from: <10.1056/NEJMoa2204919>. Accessed August 24, 2022.
 39. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, McQuillen DP, Wachter RM, Sax PE. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19 [online]. *Clinical Infectious Diseases.* 2022; Aug20;ciac673. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac673>. Accessed September 15, 2022.
 40. Wen W, Chen Ch, Tang J, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis [online]. *Annals of Medicine.* 2022;54(1):516-523. Available from: <doi:10.1080/07853890.2022.2034936>. Accessed February 4, 2022.
 41. Gentile I, Scott R, Schiano Moriello N, et al. Nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir in the treatment of mild/moderate COVID-19: results of a real-life study [online]. *medRxiv.* Available from: <https://doi.org/10.1101/2022.08.23.22278585>. Accessed August 25, 2022.
 42. Wong, CKH, Lau KTK, Cowling BJ, et al. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalized patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study [online]. *Lancet Infect Dis.* Available from: <https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00507-2>. Accessed August 24, 2022.
 43. Zarebska-Michaluk D, Flisiak R. Early oral antiviral use in patients hospitalised with COVID-19 [online]. *Lancet Infect Dis.* Available from: <https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00522-9>. Accessed August 24, 2022.
 44. Wang L, Berger NA, Davis PB, et al. COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022 [online]. *medRxiv.* 2022 Jun 22:2022.06.21.22276724. Available from: <doi:10.1101/2022.06.21.22276724>. Accessed June 22, 2022.
 45. Pracovní skupina pro farmakoterapii COVID-19 České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP a Společnost infekčního lékařství ČLS JEP 14.07.2022. Paxlovid - bazální management lékových interakcí.
 46. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, et al. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences [online]. *Clinical Laboratory Sciences.* Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>. Accessed December 21, 2020.

Doc. MUDr. Katarína Gazdíková, PhD., MHA, MPH, mim. prof.
Katedra všeobecného lékařstva LF SZU
Limbová 14, 833 33 Bratislava
katarina.gazdikova@szu.sk

