

# Kaip COVID-19 gydoma šiandien?



Gyd. Elena Šukė  
Affidea Lietuva

## Ivadas

Koronaviruso (SARS-CoV-2) sukelta liga (COVID-19) medicinos literatūroje yra bene dažniausiai aptariama tema pastaruosius 4 metus, tai yra nuo tada, kai ji ir atsirado. Kelerius pastaruosius metus jau vadiname ją sezonine, įprasta infekcija, tačiau tai sudaro klaidingą įspūdį, kad ši virusinė infekcija yra mažiau pavojinga ar svarbi, nei tik atsiradusi. Bėgant metams labiau suvokiame ligos plitimą, rizikos grupes, vadinamąjį pokovidinį sindromą, kai ligos simptomai nesibaigia net iki pusės metų laiko. Ryški pažanga ir gydant ligą – specifiniai vaistai leidžia apsaugoti nuo šios ligos komplikacijų ir mirties tuos, kuriems to labiausiai reikia. Kartu su vakcinacija nuo šios ligos tai gelbsti daugybę žmonių ir saugo medicinos sistemą nuo nereikalingų išlaidų.

COVID-19 yra vis dar plačiai paplitusi pasaulyje, taip pat ir Europoje, kur ji sukelia daug nereikalingų mirčių ir papildomų iššūkių visuomenei, ypač ekonomikai [1]. Nuo pandemijos pradžios, tai yra 2019 metų, pasaulyje patvirtinta daugiau nei 270 mln. ligos atvejų ir beveik 7 mln. mirčių [2]. Medicinos ir farmacijos įmonių indėlis per šiuos metus buvo didžiulis, tačiau COVID-19 išlieka didelė ekonominė ir socialinė našta, nes bent 11 iš 100 000 sergančių pacientų reikalinga hospitalizacija, o likusiems prireikia skubių am-

buliatorinių sveikatos priežiūros paslaugų, o tai trukdo laiku suteikti planines sveikatos priežiūros paslaugas kitiems pacientams [2]. COVID-19 sukeliantis SARS-CoV-2 ir toliau mutuoja, taip apsunkindamas tiek vakcinacijos programą, tiek diagnostiką, tiek gydymą, o šiuo metu Europoje iš visų nustatytų COVID-19 net 98,4 proc. sudaro koronaviruso omikron ir jo sublinijų virusai [3].

## COVID-19 simptomatika

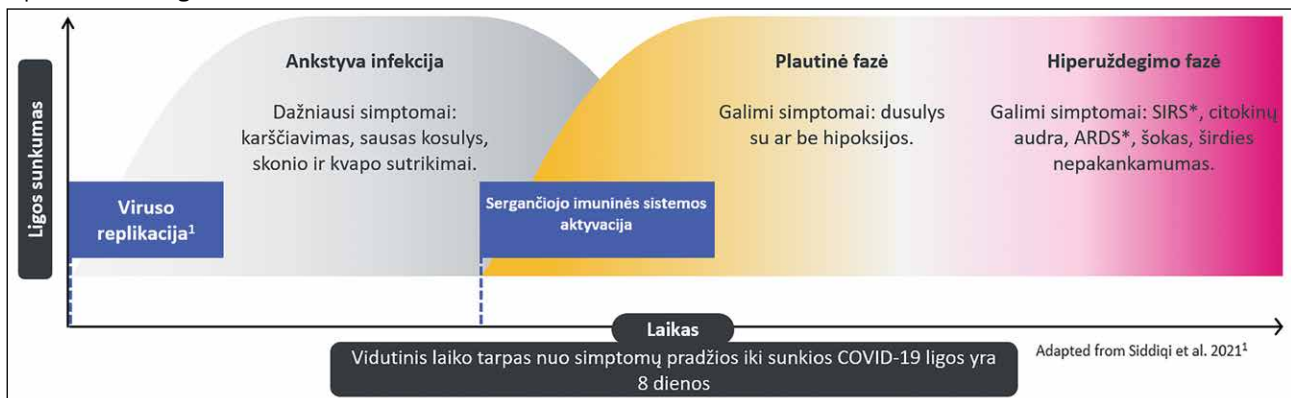
COVID-19 gali varijuoti nuo visiškai besimptomės iki labai sunkios. Labiausiai tai lemia sergančio žmogaus imuniteto savybės, jo atsakas į infekcinį procesą. Pačią COVID-19 eigą galima suskirstyti į 3 fazes:

- ankstyvąją;
- plautinę;
- hiperuždegiminę (1 pav.) [4].

Šios 3 infekcijos fazės yra glaudžiai susijusios su viruso gyvenimo ciklu žmogaus organizme, kurį sudaro pirminė infekcija, viruso replikacija ir šeimininko imuninės sistemos aktyvinimas [5].

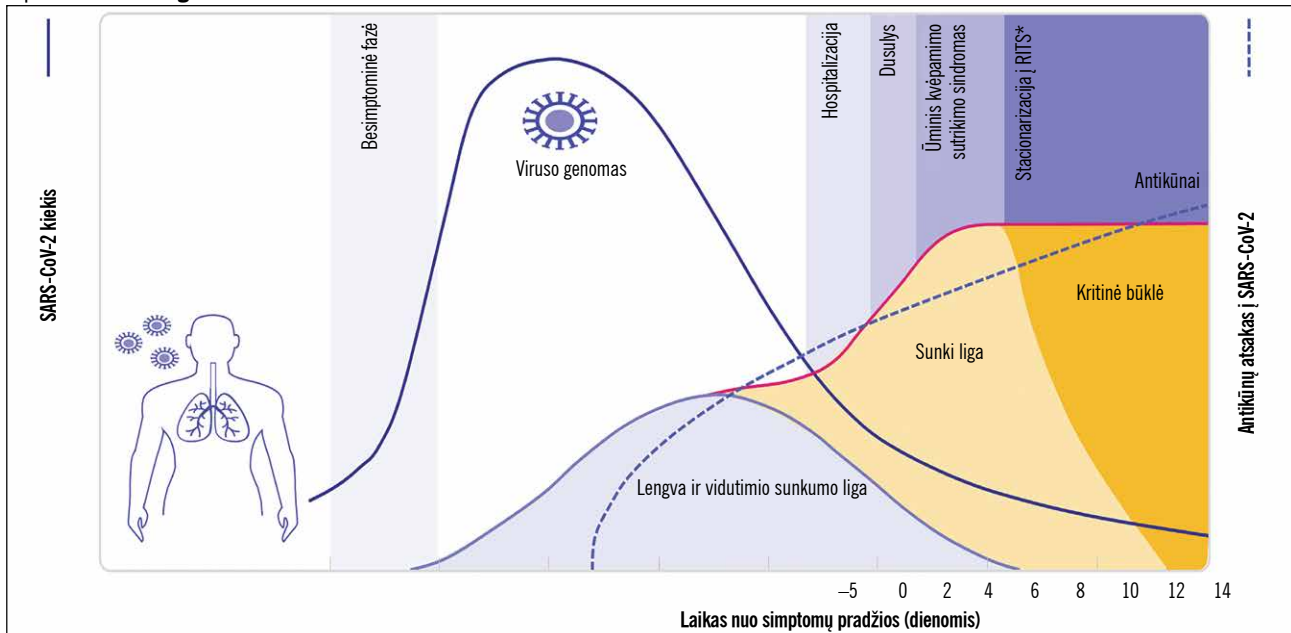
- Pirminė infekcija: COVID-19 sukeliantis SARS-CoV-2 perduodamas daugiausia lašelininiu būdu per orą. Šis virusas giminingas viršutinių kvėpavimo takų ir junginės ląstelėms, todėl greitai patenka į jų vidų. SARS-CoV-2 stipriai jungiasi su angiotenziną konvertuojančio fermento 2 receptoriais (angl. *ACE2 receptor*) [5].
- Virusų replikacija: viruso kiekis šeimininko organizme didėja kasdien, didžiausią skaičių pasiekdamas maždaug pirmąją savaitę po infekcijos pradžios ir pradeda kristi netrukus po to. Didžiausią galimybę užkrėsti kitus šeimininkas turi kelias dienas iki simptomų pradžios ir iki 5 dienų po simptomų pradžios [5].
- Imuninės sistemos aktyvinimas: jei šeimininko imuninė sistema geba suvaldyti viruso dauginimąsi ir infekcijos plitimą, jis sustoja, todėl žmogus serga lengva COVID-19 forma. Sunkios ligos atveju imuninės sistemos reakcijos

1 pav. COVID-19 eiga



\*SIRS (angl. Systemic Inflammatory Response Syndrome) – sisteminio uždegiminio atsako sindromas. \*\*ARDS (angl. Acute Respiratory Distress Syndrome) – ūminis kvėpavimo sutrikimo sindromas.

2 pav. COVID-19 eiga



\*RITS – reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrius [5].

tampa nevaldomos ir sukelia organų pažeidimus, dėl kurių pacientui prireikia gydymo reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyriuje ar ištinka mirtis (2 pav.) [5].

## Pokovidinis sindromas

2022 metais Lietuvoje COVID-19 diagnozė buvo nustatyta 601 952 kartus ir konstatuoti 2 606 mirčių atvejai [6, 7]. Aiškėja ir naujas su COVID-19 susijęs sindromas, vadinamasis pokovidinis sindromas. Net 73 proc. pacientų, persirgusių šia infekcija, ilgiau nei 60 dienų po diagnozės išsako tebejauciantys bent 1 šių simptomų:

- nuovargį;
- galvos skausmą;
- pažinimo funkcijų sutrikimus;
- skonio ar kvapo jutimo praradimą;
- krūtinės skausmą;
- depresiją;
- dusulį [8].

## Gydymo galimybės

COVID-19 gydymo galimybės apima ne tik nespecifinį simptominių gydymą, bet ir specifinį gydymą. Bene plačiausiai pasaulyje gydymui yra naudojami mažų molekulių antivirusiniai vaistai, kurie blokuoja baltymus, būtinus viruso replikacijai [9]. Lietuvoje šiuo metu užregistruotas tik 1 specifiskai COVID-19 gydyti skirtas vaistas – nirmatrelviro ir ritonaviro derinys.

## Nirmatrelviro ir ritonaviro derinio veikimo mechanizmas

Šį vaistą sudaro 2 skirtingos veikliosios medžiagos – nirmatrelviro ir ritonaviro. Nirmatrelviro, pirmasis

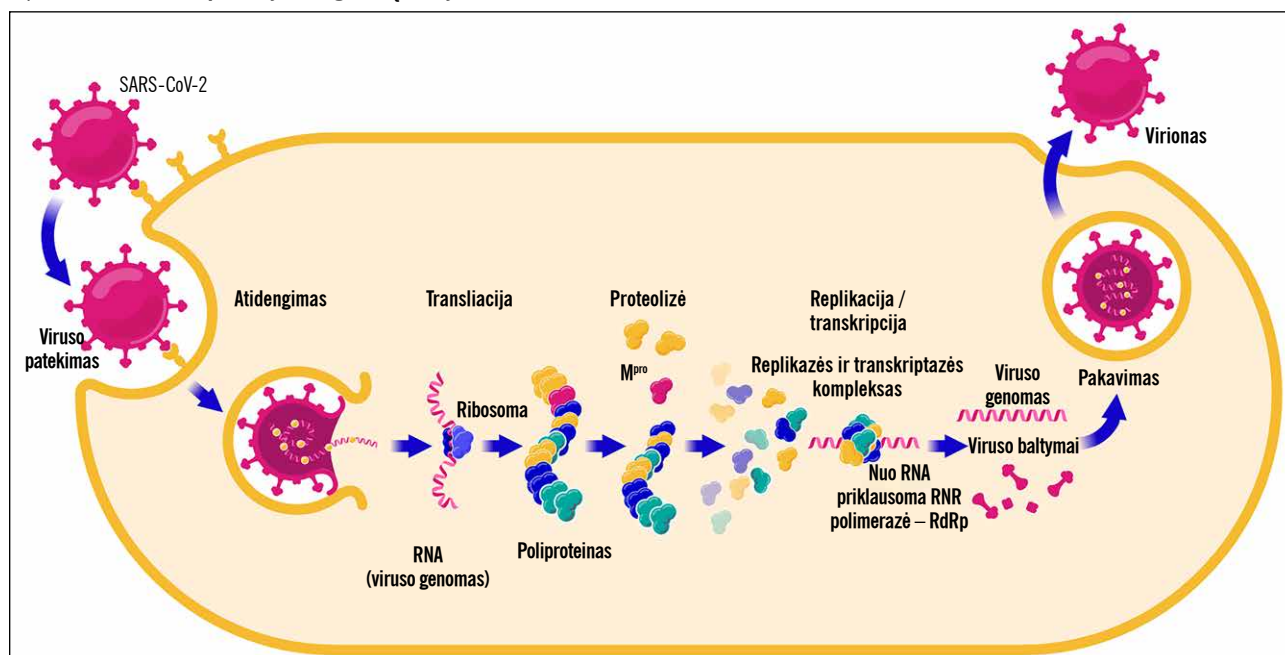
komponentas, yra  $M^{pro}$ , pagrindinės SARS-CoV-2 proteazės, inhibitorius, kuris jungiasi prie aktyviosios  $M^{pro}$  dalies, formuodamas grįžtamą kovalentinį ryšį, taip blokuodamas viruso transkripciją, tai yra  $M^{pro}$  slopinimas neleidžia SARS-CoV-2 apdoroti poliproteinų, kurie yra būtini sėkmingai viruso replikacijai (3 pav.).  $M^{pro}$  yra puikus taikynys, siekiant blokuoti šią infekciją, nes  $M^{pro}$  atpažinimo seka (specifinė aminorūgščių seka, prie kurios jungiasi veiklioji medžiaga) nėra rasta jokiame kitoje žmogaus proteazėje [12].

Ritonaviras, antrasis komponentas, yra žmogaus imunodeficitinio viruso-1 (ŽIV-1) proteazės inhibitorius, turintis *CYP3A* (citochromas P450, 3 šeima, A pošeimis – už daugumos vaistų metabolizmą atsakingas baltymas, veikiantis kepenyse ir plonajame žarnyne) slopinamąjį poveikį (4 pav.). Pastarasis poveikis leidžia jį naudoti kaip farmakokinetiką stiprinančią medžiagą, mažinančią *CYP3A* sukeltą nirmatrelviro metabolizmą. Tai reiškia, kad ritonaviras šiame derinyje neturi beveik jokio antivirusinio poveikio ir yra naudojamas tik kaip sinerginis vaistas, gerinantis nirmatrelviro biologinį prieinamumą [13]. Nirmatrelvirą reikia vartoti kartu su ritonaviru, kad nirmatrelviro koncentracija plazmoje padidėtų tiek, kad būtų pasiekta tikslinė terapinė dozė ir vaistas efektyviai slopintų SARS-CoV-2 replikaciją [10].

## Vaisto efektyvumas

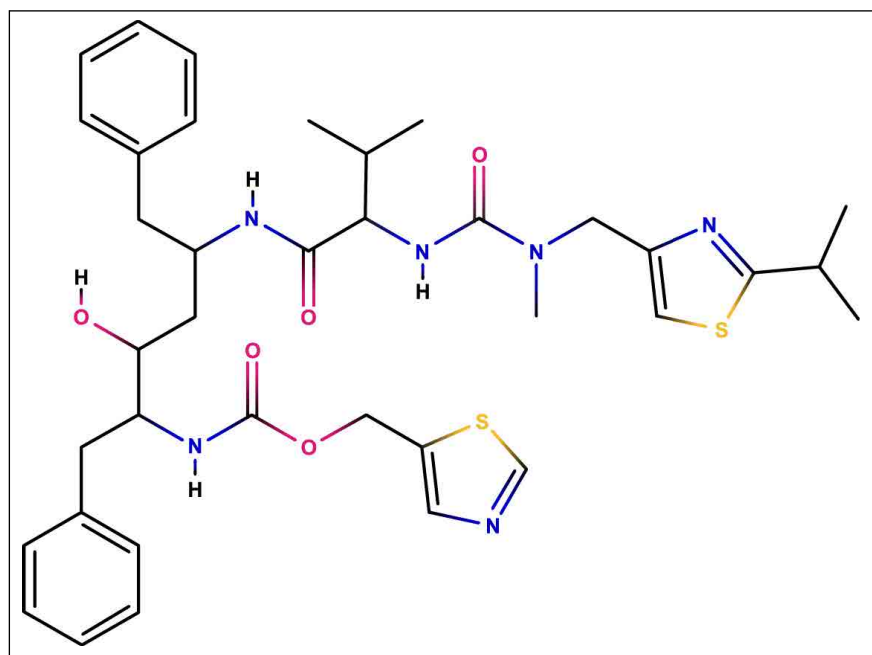
Nirmatrelviro ir ritonaviro derinys, veikdamas tik SARS-CoV-2 replikaciją, nuo užsikrėtimo šiuo virusu nesaugo. Vaisto veikimo esmė – apsaugoti nuo sunkios ligos pacientus, kuriems yra didelė sunkios formos ligos išsivystymo rizika [15]. Atliekama vis daugiau klinikinių tyrimų, siekiant išsiaiškinti vaisto naudą skirtingoms amžiaus grupėms ir skirtingomis lėtinėmis

3 pav. SARS-CoV-2 replikacija žmogaus ląstelėje [11]



ligomis sergantiems pacientams, tačiau visuose juose patvirtinamas faktas, kad vaistas sumažina mirties ir hospitalizacijos riziką, jei pradamas skirti per 5 dienas nuo simptomų pradžios [9]. Pietų Korėjoje 2022 metais atliktas retrospektyvusis tyrimas su beveik 2 mln. pacientų, sergančių COVID-19, iš kurių 420 000 buvo gydyti peroraliniu būdu per pirmąsias 5 dienas nuo simptomų pasireiškimo, atskleidė tokius rezultatus: vyresniems nei 60 metų pacientams gydymas statistiškai reikšmingai sumažino ligos progresavimo riziką, sunkios ir kritinės ligos riziką bei mirties riziką, palyginti su negydytais pacientais [16]. Plačios apimties sisteminė klininių tyrimų apžvalga, atlikta 2022 metais, patvirtino, kad, palyginti su placebo, toks gydymas reikšmingai sumažino mirties, hospitalizacijos ir ligos progresavimo riziką hospitalizuotiems ir nehospitalizuotiems pacientams, vyresniems nei 65 metai [9]. Ta pati apžvalga išskiria ir kitą faktą, kad jaunesniems nei 65 metų pacientams, nesergantiems lėtinėmis ligomis, gydymas nesumažina hospitalizacijos ir mirties rizikos [9]. Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas tyrimas su 18–50 metų žmonėmis įrodė, kad nesergantiems lėtinėmis ligomis pacientams vaistas neturėjo įtakos ligos eigai, tačiau reikšmingai sumažino mirties ir hospitalizacijos riziką šios amžiaus grupės žmonėms, sergantiems lėtinėmis ligomis (daugiausia onkologinėmis ir kardiovaskulinėmis) [15]. Tiesa, ne visos gretutinės

4 pav. Ritonaviro molekulinė struktūra [14]



ligos buvo susijusios su geresniais rezultatais. Antra pagal dažnį gretutinė diagnozė tyrime buvo lėtinė apatinių kvėpavimo takų liga (įskaitant astmą ir lėtinę obstrukcinę plaučių ligą), kuri nebuvo siejama su geresnėmis išėtimis [15].

### Nepageidaujami reiškiniai ir vaistų sąveika

Kaip ir visi vaistai, nirmatrelviro ir ritonaviro derinys gali sukelti nepageidaujamų reakcijų ir sąveikų su kitais vaistais, labiausiai dėl *CYP3A* slopinimo kepenyse ir plonajame žarnyne [17]. Šio vaisto trečios fazės klininiame tyrime paaiškėjo, kad placebo grupėje 24,2 proc. dalyvių jautė nepageidaujamus reiškinius, kai gydomų

**JEI COVID**

**PAXLOVID**<sup>®</sup>

**Veikite greitai dėl pacientų, kuriems kyla didesnę progresavimo į sunkios eigos COVID-19 riziką**

Vytautas,  
66 metai,  
diabetas,  
lėtinė širdies liga

**Diagnozavę COVID-19 ligą pacientams, kuriems nustatyta didelė rizika sirgti sunkia ligos forma, gydymą pradėkite per 5 paras nuo simptomų pradžios**



Santykinės hospitalizacijos ar mirties rizikos sumažėjimas EPIC-HR tyrimo metu\*

\* EPIC-HR tyrimo metu PAXLOVID<sup>®</sup> 86% sumažino su COVID-19 susijusios hospitalizacijos arba mirties dėl bet kokios priežasties iki 28 paros santykinę riziką COVID-19 sirgusiems pacientams, kuriems gydymas PAXLOVID<sup>®</sup> buvo pradėtas per 5 paras nuo simptomų pradžios.

#### **PAXLOVID<sup>®</sup> trumpa preparato charakteristikų santrauka**

**VAISTO PAVADINIMAS.** Paxlovid 150 mg + 100 mg plėvele dengtos tabletės. ATC kodas – J05AE30. Receptinis vaistinis preparatas. **BENDRINIS PAVADINIMAS.** Nirmatrelviras+Ritonaviras. **INDIKACIJOS.** Koronaviruso 2019 sukeltos ligos (COVID-19) gydymui suaugusiems, kuriems nereikia papildomos deguonies terapijos ir kuriems kyla didesnę progresavimo į sunkios eigos COVID-19 riziką. **DOZAVIMAS.** Rekomenduojama dozė yra 300 mg nirmatrelvirio (dvi 150 mg tabletės) su 100 mg ritonaviro (viena 100 mg tabletė), kas 12 valandų vartojant per burną kartu, gydymą tęsiant 5 paras. Paxlovid reikia pradėti vartoti kuo greičiau po COVID-19 diagnozės nustatymo ir per 5 paras nuo simptomų pradžios. Rekomenduojama užbaigti visą 5 parų gydymo kursą, netgi jeigu pacientą reikėjo hospitalizuoti dėl sunkios arba kritinės formos COVID-19 po gydymo Paxlovid pradžios. Jeigu pacientas praleido Paxlovid dozę ir nuo įprasto vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 8 valandos, praleistą dozę reikia suvartoti kiek galima greičiau, o kitą dozę vartoti įprastu grafiku. Jeigu pacientas praleido dozę ir nuo įprasto vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 8 valandas, praleistos dozės vartoti nereikia, suvartoti kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę. **KONTRAIKACIJOS.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. Vaistiniai preparatai, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių koncentracijos padidėjimas susijęs su sunkiomis ir (arba) gyvybei pavojingomis reakcijomis: alfuozinas, ranolazinas, amjodaronas, dronedaronas, flekainidas, propafenonas, chinidinas, fuzido rūgštis, neratinibas, venetoklaksas, kolchicinas, terfenadinas, klozapinas, lurazidonas, pimizidas, kvetiapienas, silodozinas, eplerenonas, ivabradinas, dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas, cisapridas, voklosporinas, lovastatinas, simvastatinas, lomitapidas, eletriptanas, avanafilis, sildenafilis, tadalafilis, vardenafilis, klorazepatas, diazepam, estazolamas, flurazepamas, per burną vartojamas midazolamas ir triazolamas, tolvaptanas. Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai, reikšmingai mažinantys nirmatrelvirio ir ritonaviro plazmos koncentracijas, galimai susiję su virusologinio atsako praradimu ir galimu atsparumu: rifampicinas, apalutamidas, karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, paprastoji jonažolė. Paxlovid draudžiama pradėti vartoti iškart, kai nutraukiamas CYP3A4 induktorių vartojimas. **SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS.** Pradėjus ar pradėdant vartoti Paxlovid, pacientams gali padidėti vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, koncentracijos plazmoje. Pradėjus vartoti CYP3A slopinančių arba skatinančių vaistinių preparatų, gali atitinkamai padidėti arba sumažėti Paxlovid koncentracija. Dėl vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A, koncentracijos plazmoje padidėjimo arba Paxlovid koncentracijos padidėjimo ar sumažėjimo gali atsirasti: kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų, galinčių sukelti sunkių, gyvybei pavojingų arba mirtinų reiškinį dėl padidėjusio kartu vartojamų vaistinių preparatų ekspozicijos, kliniškai reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dėl padidėjusio Paxlovid ekspozicijos, dingti Paxlovid terapinis poveikis ir gali išsivystyti atsparumas virusams. Pasireiškus kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos arba anafilaksijos požymiams ir simptomams, nedelsdami nutraukite Paxlovid vartojimą. Negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas. Skirti pacientams, jau sirgusiems kepenų ligomis, kurių kepenų fermentų tyrimų rezultatai buvo nukrypę nuo normos reikia atsargiai. Gydymo Paxlovid metu buvo pranešta apie hipertenzijos atvejus, paprastai nesunkius ir trumpalaikius. Nirmatrelviras skiriamas kartu su ritonaviru, todėl kyla rizika, kad asmenims, sergantiems nekontroliuojama arba nedidžiavusia ŽIV-1 infekcija, išsivystys ŽIV-1 padermės, atsparios ŽIV proteazės inhibitoriams. Negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. Paxlovid skiriant kartu su kalcineurino inhibitoriais ir žinduolių rapamicino taikiniu (mTOR) inhibitoriais reikia atidžiai ir reguliariai stebėti imunosupresanto koncentracijas serume ir koreguoti imunosupresantų dozę pagal naujausias gaires. **SĄVEIKA SU KITAIŠ VAISTINIAIS PREPARATAIS.** Skirtieji vaistinių preparatų sąveikos tyrimai, atlikti su Paxlovid, rodo, kad vaistinių preparatų sąveiką visų pirma sukelia ritonaviras. Todėl Paxlovid taikomi vaistinių preparatų sąveikos su ritonaviru duomenys. Orientacinis vaistinių preparatų, kurie draudžiami ar gali sąveikauti su nirmatrelviru/ritonaviru, sąrašas pateikiamas preparato charakteristikų santraukoje (žr. 4.5 skyrių). **NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS.** Dažnas: disgeuzija, galvos skausmas, viduriavimas, vėmimas, pykinimas. **PAKUOTĖ.** Kartono dėžutė, kurioje yra 5 parų dozė lizdinėse kortelėse su 30 tablečių. Kiekvienoje paros lizdinėje kortelėje yra po 4 nirmatrelvirio tabletes ir 2 ritonaviro tabletes ryto ir vakaro dozei. **REGISTRUOTOJAS.** Pfizer Europe MA EELG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgija. **IGALIJOS ATSTOVAS LIETUVOJE.** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje. A. Goštauto g. 40A, LT-03163 Vilnius, Tel. 8 5 2514000. **TEKSTO PERŽIŪROS DATA.** 2023 07 20.

▼ Vykdoma papildoma vaistinio preparato stebėseną. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vkt.lt) ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vkt.lt](http://www.vkt.lt).

vaistu pacientų grupėje nepageidaujamus reiškinius išsakė 23,1 proc., o visos nepageidaujamos reakcijos buvo vertinamos kaip lengvos ar vidutinės (1 lentelė) [18].

Vaistų sąveikos vartojant nirmatrelviro ir ritonaviro derinį yra nulemtos ritonaviro sukulto CYP3A slopinimo, nes taip sukeliama ir kito kartu vartojamo vaisto koncentracijos padidėjimas ar sumažėjimas kraujyje [18]. Dažniausiai naudojami vaistai, apie kurių sąveiką su nirmatrelviro ir ritonaviro deriniu reikėtų žinoti, nurodyti 2 lentelėje.

Dėl veikimo mechanizmo nirmatrelviro ir ritonaviro derinys yra kontraindikuotinas, jei pacientas vartoja 1 iš šių vaistų: ranolazina, amiodaroną, rifampiciną, karbamazepiną, fenobarbitalį, klozapiną, kvetiapiną, ivabradiną, cisapridą, simvastatiną, eletriptaną, sildenafilį, avanafilį, tadalafile, vardenafilį, diazepamą, klorazepatą, estazolamą, oralinį midazolamą, triazolamą [18].

### Indikacijos ir kontraindikacijos

Europos Sąjungoje nirmatrelviro ir ritonaviro derinys yra skirtas SARS-CoV-2 sukeltai COVID-19 gydyti suaugusiems pacientams, kuriems nereikia papildomos deguonies terapijos ir kuriems kyla didesnė progresavimo į sunkios eigos COVID-19 rizika. Nirmatrelviro ir ritonaviro derinys skiriamas 18 metų ir vyresniems asmenims, kuriems sveikatos būklė įvertinus sveikatos priežiūros specialistui, nustatyta didelė rizika susirgti sunkia COVID-19 forma [18].

1 lentelė. Nirmatrelviro ir ritonaviro derinio nepageidaujami reiškiniai, palyginti su placebo grupe [18]

	Nirmatrelviro ir ritonaviro derinys (n=1 109)	Placebas (n=1 115)
Pacientai, kuriems nustatytas bet kuris NR* (proc.)	23,1	24,2
Skonio sutrikimas	5,6	0,3
Viduriavimas	3,1	1,6
D-dimerų kiekio padidėjimas kraujyje	2,0	2,8
Alanino aminotransferzės (ALT) kiekio padidėjimas kraujyje	1,5	2,4
Pykinimas	1,4	1,7
Kreatinino inkstų klirenso sumažėjimas	1,4	1,6
Galvos skausmas	1,4	1,3
Vėmimas	1,1	0,8

NR – nepageidaujami reiškiniai.

Jungtinių Amerikos Valstijų infekcinių ligų kontrolės centras (angl. Centers for Disease Control and Prevention – CDC) išskiria šias būkles kaip didinančias riziką sirgti sunkia ir kritiškai sunkia COVID-19 forma:

- amžius daugiau nei 65 metai;

2 lentelė. Dažniausiai vartojamų vaistų, turinčių sąveiką su nirmatrelviro ir ritonaviro deriniu, sąrašas [18]

Vaisto farmakologinė grupė	Veikloji medžiaga
Analgetikai	Koncentracija didėja: buprenorfinas, fentanilis, petidinas, Koncentracija mažėja metadonas, morfinas, piroksikamas
Antiaritmikai	Koncentracija didėja: digoksinas
Onkologijoje naudojami vaistai	Koncentracija didėja: abemaciclibas, afatinibas, apalutamidas, ceritinibas, dasatinibas, enkorafenibas, fostamatibinas, ibrutinibas, nilotinibas, vinblastinas, vinkristinas
Antikoagulantai	Koncentracija didėja: dabigatranas, rivaroksabanas, varfarinas ( <b>vartojant su nirmatrelviro ir ritonaviro deriniu, varfarino koncentracija kraujo plazmoje gali ir didėti, ir mažėti</b> )
Antidepresantai	Koncentracija didėja: amitriptilinas, fluoksetinas, imipraminas, nortriptilinas, paroksetinas, sertralinas
Antihistamininiai vaistai	Koncentracija didėja: loratadinas
Vaistai nuo infekcijos	Koncentracija didėja: klaritromicinas, eritromicinas, itrakonazolis, rifabutinas
Antipsichotikai	Koncentracija didėja: haloperidolis, risperidonas, tioridazinas
Kalcio kanalų blokatoriai	Koncentracija didėja: amlodipinas, diltiazemas, lerkaniidipinas, nifedipinas
HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai	Koncentracija didėja: atorvastatinas, fluvastatinas, rozuvastatinas, pravastatinas
Imunosupresantai	Koncentracija didėja: ciklosporinas, takrolimas, sirolimas, everolimas
Ilgai veikiantys beta 2 agonistai	Koncentracija didėja: salmeterolis
Raminamieji	Koncentracija didėja: alprazolamas, buspironas, intraveninis midazolamas ( <b>peroralinio midazolamo vartojimas su nirmatrelviro ir ritonaviro deriniu yra kontraindikuotinas</b> )
Migdomieji	Koncentracija didėja: zolpidemas
Steroidai	Koncentracija didėja: įkvepiamieji, leidžiamieji ar intranazaliniai flutikazono propionatas, budezonidas, triamcinolonas, deksametazonas, prednizolonas
Vaistai nuo astmos	Koncentracija mažėja: teofilinas
Vaistai nuo traukulių	Koncentracija mažėja: lamotriginas, fenitoinas, divalproinė rūgštis
Hormoninė kontracepcija	Koncentracija mažėja: etinilestradiolis
Norepinefrino ir dopamino inhibitoriai	Koncentracija mažėja: bupropionas

- lėtinės plaučių ligos (astma, cistinė fibrozė, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, plautinė embolija, plautinė hipertenzija);
- onkologinės ligos;
- cerebrovaskulinės ligos;
- lėtinė inkstų liga;
- lėtinės kepenų ligos (cirozė, alkoholinė kepenų liga, kepenų suriebėjimas, autoimuniniai hepatitai);
- cukrinis diabetas (1 ir 2 tipo);
- širdies ligos (širdies nepakankamumas, koronarinių kraujagyslių ligos, arterinė hipertenzija, kardiomiopatijos);
- ŽIV, tuberkuliozė;
- psichikos ligos (nuotaikos sutrikimai, depresija, šizofrenija, demencija);
- nutukimas (kai KMI  $\geq 30$ );
- pirminiai imunodeficitai;
- būklės po transplantacijos;
- aktyvus rūkymas dabar ar praityje;
- imunosupresinių vaistų vartojimas [19].

Dėl veikimo mechanizmo nirmatrelviro ir ritonaviro derinys yra kontraindikuotinas pacientams, sergantiems sunkia lėtine inkstų liga (kurių eGFG  $\leq 30$  ml/min.) ir sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (pagal Childo-Pugho klasifikaciją – C klasės) [18].

Trūksta duomenų dėl nirmatrelviro ir ritonaviro derinio vartojimo nėštumo metu, todėl dėl saugumo rekomenduojama nepastoti vartojant šį vaistą ir bent 7 dienas po vaisto kurso pabaigos. Nirmatrelviro ir ritonaviro derinys gali sumažinti peroralinių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl reikia rekomenduoti naudoti papildomas apsaugos priemones [18].

## REFERENCES

1. [www.who.int/europe/news/item/30-08-2022-statement--control--elimination--eradication--three-actions-we-need-to-take-on-three-different-public-health-emergencies-in-the-european-region-in-the-coming-months](https://www.who.int/europe/news/item/30-08-2022-statement--control--elimination--eradication--three-actions-we-need-to-take-on-three-different-public-health-emergencies-in-the-european-region-in-the-coming-months).
2. [www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19](https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19).
3. <https://www.who.int/europe/publications/m/item/covid-19-who-european-region-quarterly-operational-update-fourth-quarter-2022-weeks-40-52-october-december-2022>.
4. Siddiqi Hasan K, Mehra Mandeep R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The journal of heart and lung transplantation*, 2020, 39.5: 405–407.
5. IMAI, Yumiko; KUBA, Keiji; PENNINGER, Josef M. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Cellular and molecular life sciences*, 2007, 64: 2006–2012.
6. [https://stat.hi.lt/default.aspx?report\\_id=256](https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=256).
7. [https://stat.hi.lt/default.aspx?report\\_id=259](https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=259).
8. NASSERIE, Tahmina; HITTLE, Michael; GOODMAN, Steven N. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19: a systematic review. *JAMA network open*, 2021, 4.5: e2111417–e2111417.
9. ZHU, Chang-tai, et al. Appraisal of evidence reliability and applicability of Paxlovid as treatment for SARS-COV-2 infection: A systematic review. *Reviews in Medical Virology*, 2023, e2476.
10. LAM, Clinton; PATEL, Preeti. Nirmatrelvir-Ritonavir. In: *StatPearls (Internet)*. StatPearls Publishing, 2023.
11. EASTMAN, Richard T, et al. Remdesivir: a review of its discovery

## Vaisto paskyrimas

Lietuvoje nirmatrelviro ir ritonaviro derinį, įvertinęs sveikatos būklę ir riziką sirgti sunkia COVID-19 forma, gali paskirti šeimos gydytojas, skubiosios medicinos pagalbos paslaugas teikiantis gydytojas ir gydytojas specialistas. Prieš skirdamas vaistą, gydytojas turi įvertinti, kada pacientui atsirado pirmieji ligos simptomai, ir atsižvelgti į tai, kad pacientas turi pradėti vartoti vaistą ne vėliau kaip per 5 dienas nuo simptomų atsiradimo pradžios, nurodyti ne ilgesnį nei 5 dienų recepto galiojimo terminą. Receptas yra išrašomas elektroninėje sveikatos paslaugų ir bendradarbiavimo sistemoje (ESPBI), pažymint, kad vaistas yra nekompensuojamas, o vaistinėje šį vaistą pacientui išduos nemokamai. Išimties atveju receptas gali būti rašomas ant popierinio 3 formos recepto blanko.

## Apibendrinimas

COVID-19 išlieka didžiule našta visai sveikatos sistemai, tačiau nauji gydymo metodai padeda ją sumažinti. Vienas pagrindinių gydymo metodų šiuo metu yra rizikos grupėms skiriamas nirmatrelviro ir ritonaviro derinys. Jo veiksmingumas ir efektyvumas yra patvirtintas plačiais klinikiniais tyrimais visame pasaulyje. Skiriant šį vaistą pagal nurodytas indikacijas, net 89 proc. sumažinama sunkios ir kritiškai sunkios ligos bei mirties rizika rizikos grupių pacientams. Taip išvengiama nereikalingų mirčių ir sumažinama ekonominė našta valstybėms [18].

and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. *ACS central science*, 2020, 6.5: 672–683.

12. RAZALI, Rafida; ASIS, Haslina; BUDIMAN, Cahyo. Structure-function characteristics of SARS-CoV-2 proteases and their potential inhibitors from microbial sources. *Microorganisms*, 2021, 9.12: 2481.
13. ZHOU, Xiaofeng, et al. Real-World effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir in preventing hospitalization among patients with COVID-19 at high risk for severe disease in the United States: a nationwide population-based cohort study. *medRxiv*, 2022.09.13.22279908.
14. NIH.Compoundsummary:Ritonavir.<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ritonavir>.
15. FAUST, Jeremy Samuel, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir for Coronavirus Disease 2019 in Vaccinated, Nonhospitalized Adults Aged 18–50 Years. *Clinical Infectious Diseases*, 2023, ciad400.
16. KIM, Jong Mu, et al. Effectiveness of Paxlovid, an Oral Antiviral Drug, Against the Omicron BA. 5 Variant in Korea: Severe Progression and Death Between July and November 2022. *Journal of Korean Medical Science*, 2023, 38.27.
17. CASO, José María, et al. Nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of immunocompromised adult patients with early-stage symptomatic COVID-19: A real-life experience. *Journal of Medical Virology*, 2023, 95.9: e29082.
18. Pfizer. Summary of Product Characteristics for PAXLOVID: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf).
19. CDC. Underlying Medical Conditions: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>.