

**Mateusz Babicki<sup>1</sup>, Krzysztof Tomaszewicz<sup>2</sup>, Jarosław Woron<sup>3,4</sup>, Agnieszka Mastalerz-Migas<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup>Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup>Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

<sup>4</sup>Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

# Paxlovid – pierwszy doustny lek do ambulatoryjnego leczenia COVID-19

## Wstęp

Na przełomie lat 2019/2020 po raz pierwszy w Chinach opisano zapalenie płuc o nieznaną dotychczas etiologię, a potem każdego dnia rosła liczba osób zapadających na nieznaną chorobę. Po seriach badań określono patogen – SARS-CoV-2, a chorobę nazwano COVID-19. W ciągu kilku miesięcy wirus rozprzestrzenił się po całym świecie, w wyniku czego w marcu 2020 r. ogłoszono stan pandemii [1]. Obraz kliniczny choroby jest różnorodny i w miarę trwania pandemii oraz pojawiania się kolejnych wariantów wirusa ulegał zmianie. Przebieg kliniczny obejmuje zakres od bezobjawowego zakażenia aż po ciężkie zapalenie płuc prowadzące do narastającej niewydolności oddechowej. W spektrum objawów pojawiają się również dolegliwości z pozostałych narządów i zmysłów, m.in. zaburzenia węchu, smaku, słuchu, zawroty głowy, objawy z przewodu pokarmowego oraz objawy neurologiczne. Niewątpliwie na przebieg choroby wpływa predyspozycja osobnicza, wariant wirusa, choroby współistniejące, a także status szczepienia przeciw COVID-19. Mimo że zdecydowana większość osób choruje w sposób łagodny, to pewna grupa wciąż jest narażona na ciężki przebieg COVID-19, zwłaszcza osoby starsze, obciążone chorobami przewlekłymi czy z obniżoną odpornością [2–9].

Niestety, pomimo licznych inicjatyw promujących szczepienie i oczywistych korzyści, w Polsce wciąż olbrzymia liczba osób nie została zaszczepiona, a wielu zaszczepionych nie przyjęło dawki przypominającej, która zwiększa ochronę przed ciężkim COVID-19 oraz przedłuża czas jej trwania [10, 11].

Po wielu miesiącach badań w świecie nauki zaczęły się pojawiać pierwsze informacje dotyczące opracowania doustnego, skutecznego leku przeciwwirusowego, który może być zastosowany w leczeniu ambulatoryjnym. Na przełomie lat 2021/2022 lek Paxlovid firmy Pfizer uzyskał akceptację początkowo amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA), a następnie Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* – EMA) [12, 13].

## Skład produktu

W skład opakowania leku Paxlovid wchodzi pięć aluminiowych, wypychanych blistrów, z których każdy zawiera sześć tabletek. Dodatkowo każdy blister jest podzielony na dwie części – z lekami do stosowania rano i wieczorem. W jednej części znajdują się dwie tabletki zawierające po 150 mg substancji aktywnej PF-07321332 – nirmatrelwir (tabletki różowe) oraz jedna tabletką zawierającą 100 mg rytonawiru (tabletką białą). Łącznie opa-

kowanie zawiera 30 tabletek, które stanowią całą kurację. Dodatkowo w każdej tabletkie zawierającej PF-07321332 znajduje się 167 mg laktozy [14].

### Mechanizm działania

Mechanizm działania preparatu opiera się na właściwościach PF-07321332, który jest inhibitorem proteazy SARS-CoV-2 3CLpro, a tym samym hamuje replikację wirusa na etapie proteolizy (czyli przed replikacją wirusowego RNA). Zadaniem substancji dodatkowej, rytonawiru, jest spowolnienie metabolizmu PF-07321332, utrzymanie odpowiedniego stężenia oraz przedłużenie czasu działania [15]. Aby lepiej zrozumieć mechanizm działania, należy prześledzić przebieg infekcji SARS-CoV-2, który jest kilkufazowy.

Faza 0 obejmuje zakażenie, czyli przedostanie się patogenu do błon śluzowych nosa, gardła lub oczu, gdzie białko S wiąże się z receptorami ACE-2, co umożliwia mu wniknięcie do wnętrza komórki.

Faza 1. – tzw. wczesny etap zakażenia. W tym etapie dochodzi do namnażania się wirusa w obrębie zainfekowanej komórki. Najczęściej wirus zakaża komórki górnych dróg oddechowych, co przekłada się na łagodne objawy kliniczne, takie jak katar, kaszel, brak węchu i/lub smaku. Ponadto wirus wykazuje powinowactwo do wielu innych układów i narządów, takich jak: serce, wątroba, trzustka, jelita czy układ nerwowy, dlatego obraz kliniczny choroby może być różnorodny.

Faza 2. – w miarę namnażania się wirusa (zwiększonej wirēmii) przedostaje się on do płuc, zakażając pęcherzyki płucne i prowadząc do śródmiąższowego zapalenia płuc. W wyniku zapalenia pojawia się płyn w przestrzeniach pozakomórkowych, co utrudnia prawidłową wymianę gazową i powoduje hipoksję. Stan pacjenta ulega pogorszeniu, nierzadko konieczna jest tlenoterapia (faza płucna).

Faza 3. – hiperzapalna – to ostatni etap choroby. Powstaje w wyniku nadmiernej odpowiedzi immunologicznej organizmu na toczący się stan zapalny. W jej trakcie dochodzi do wydzielania się płynu w tkance płucnej, co pogłębia hipoksję. Stan pacjenta jest ciężki, rozwija się ostra niewydolność oddechowa.

Reasumując – replikacja wirusa następuje na wczesnym etapie choroby i słabnie wraz z wystąpieniem nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Zaburzona odpowiedź immunologiczna może prowadzić do nasilenia stanu zapalnego i ciężkiego przebiegu COVID-19. Punktem działania Paxlovidu jest początek fazy 1., kiedy dochodzi do namnażania się wirusa, najczęściej w górnych drogach oddecho-

wych. Substancja aktywna PF-07321332 wiąże się z miejscem aktywnym 3CLpro SARS-CoV-2 i tworzy odwracalne wiązanie kowalencyjne, doprowadzając do zahamowania jej aktywności. W wyniku unieczynnienia proteazy 3CL białko to nie jest w stanie przetwarzać prekursorów poliproteinowych, co uniemożliwia replikację wirusa. Dlatego najważniejszym aspektem leczenia COVID-19 lekiem Paxlovid jest wdrożenie go na jak najwcześniejszym etapie infekcji, aby zahamować replikację wirusa i nie dopuścić do rozwoju kolejnych faz [16–20].

### Skuteczność

Według danych z II/III fazy badań klinicznych skuteczność Paxlovidu wynosi 88% w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji oraz zgonu w związku z COVID-19 (z dowolnej przyczyny) w porównaniu z placebo i przy zastosowaniu leku do 5 dni od wystąpienia objawów. Badanie to zostało przeprowadzone w grupie 2246 dorosłych z rozpoznaniem COVID-19, u których objawy pojawiły się nie później niż 5 dni przed randomizacją oraz współistniał co najmniej jeden czynnik zwiększający ryzyko ciężkiego przebiegu choroby. W badaniu brali udział pacjenci będący w stadium łagodnym lub umiarkowanym. Kryteria wykluczenia obejmowały pacjentów, którzy mieli wcześniej potwierdzoną infekcję SARS-CoV-2 lub byli wcześniej hospitalizowani z powodu COVID-19, leczeni osoczem ozdrowieńców, a także osoby zaszczepione przeciw COVID-19.

W grupie badanej 1120 pacjentów otrzymało lek, a 1126 placebo. Grupy były zbliżone pod względem płci, wieku, pochodzenia etnicznego oraz czasu od pojawienia się pierwszych objawów klinicznych. Wśród pacjentów stosujących PF-07321332 + rytonawir 8 osób wymagało hospitalizacji z powodu COVID-19, podczas gdy w grupie placebo było to 66 osób. Co więcej, w grupie badanej nie było zgonu – w porównaniu z 12 zgonami w grupie placebo. Szczególną grupę stanowili pacjenci powyżej 65. roku życia, u których skuteczność leku wyniosła 94%. Ponadto wykazano, że wczesne wdrożenie leczenia w zdecydowany sposób zmniejsza miano wirusa w górnych drogach oddechowych. U przebadanych 499 pacjentów stosujących lek zarejestrowano 10-krotne ( $0,93 \log_{10}$  kopii/ml) zmniejszenie wirēmii w porównaniu z grupą placebo. Wskazuje to na bardzo silną aktywność wobec SARS-CoV-2 [20].

### Profil farmakokinetyczny

Warto zwrócić uwagę, że jednym z istotnych elementów skuteczności klinicznej Paxlovidu jest jego

**Tabela 1.** Najważniejsze cechy charakteryzujące profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny Paxlovidu

- wysoka specyficzność działania
- wchłanianie z przewodu pokarmowego niezależne od posiłku
- szybkie osiągnięcie stacjonarnego poziomu aktywności po podaniu kolejnych dawek
- metabolizm wątrobowy
- wydalanie przez nerki

profil farmakokinetyczny. Przekłada się on zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania leku. W tabeli 1 zebrano najważniejsze cechy charakteryzujące profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny Paxlovidu.

W celu zwiększenia ekspozycji na nirmatrelwir i uzyskania stężenia skutecznego przeciwko SARS-CoV-2 konieczne jest wzmocnienie rytonawirem, silnym inhibitorem cytochromu P450 – CYP3A, który wykazuje efekt potencjalizacji farmakokinetycznej. Stosowanie rytonawiru z uwagi na wpływ na funkcję metaboliczną cytochromu P450 wiąże się z ryzykiem interakcji farmakokinetycznych z innymi przyjmowanymi lekami.

Problem możliwych interakcji Paxlovidu z innymi stosowanymi lekami wydaje się niewielki. Wynika to z faktu, że lek stosowany jest tylko przez 5 dni, co w przypadku politerapii jest okresem krótkim w stosunku do realnego ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych o istotnym znaczeniu klinicznym. Ponadto dawka rytonawiru, która wynosi 100 mg w jednostce dawkowania, jest wielokrotnie niższa od dawki rekomendowanej w zakażeniach wirusem HIV. Nie można zatem ekstrapolować ryzyka stosowania rytonawiru w tym wskazaniu na jego stosowanie jako składnika leku Paxlovid w mniejszej dawce. Oczywiście każde ryzyko interakcji należy oceniać indywidualnie, biorąc pod uwagę stosunek możliwych korzyści do potencjalnego ryzyka.

Z praktycznego punktu widzenia najważniejszy dla ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych jest fakt hamowania przez rytonawir aktywności izoenzymu cytochromu P450 3A, a także aktywności P-glikoproteiny, która w istotny sposób uczestniczy w procesach farmakokinetycznych różnych leków. W tabeli 2 zebrano czynniki, które należy uwzględnić podczas szacowania ryzyka interakcji lekowych. Korzystając z programów do określania ryzyka interakcji leków, należy pamiętać, że są one bezkontekstowe – nie uwzględniają czynników zależnych od pacjenta, choroby, wydolności narządów oraz stosowanych dawek leków, a są to istotne elementy modyfikujące ryzyko interakcji. W tabeli 3 zebrano najistotniejsze z praktycznego punktu widzenia potencjalne interakcje Paxlovidu z innymi jednocześnie stosowanymi lekami.

Oczywiście nie należy zapominać, że infekcja wirusem SARS-CoV-2 wpływa na izoenzymy cytochromu P450 i od ciężkości jej przebiegu zależy wprost, jak się to przełoży na ryzyko powikłań polekowych wynikających ze zmiany ich metabolizmu. Stosowanie Paxlovidu, który zapobiega ciężkiemu przebiegowi choroby, zmniejsza ryzyko znacznego upośledzenia funkcji metabolicznej wątroby, jednak wiąże się z minimalnym ryzykiem klinicznie istotnych, wpływających na bezpieczeństwo pacjenta interakcji, którymi można racjonalnie zawiadywać.

**Tabela 2.** Czynniki ryzyka wpływające na istotność interakcji leków w praktyce klinicznej

Czynnik	Wnioski praktyczne
wiek pacjenta	szybkość metabolizmu leków zmienia się wraz z wiekiem, co może wpływać na ryzyko interakcji farmakokinetycznych, szczególnie trzeba zwrócić uwagę na osoby powyżej 75. roku życia, a jest to także populacja o możliwym cięższym przebiegu infekcji SARS-CoV-2
choroby współistniejące	choroby współistniejące mogą być czynnikiem modyfikującym ryzyko interakcji farmakokinetycznych leków
wydolność wątroby	wpływa na aktywność izoenzymów cytochromu P450, co z kolei modyfikuje ryzyko interakcji farmakokinetycznych
dawki stosowanych leków	istotność kliniczna interakcji farmakokinetycznych jest zależna od stosowanych dawek leków
czynniki genetyczne	z praktycznego punktu widzenia izoenzymy CYP3A nie podlegają zmienności istotnej dla ryzyka interakcji farmakokinetycznych leków
stosowanie suplementów diety	nie znamy wpływu suplementów diety o różnych składach na ryzyko interakcji farmakokinetycznych z jednocześnie stosowanymi lekami, na czas stosowania Paxlovidu wszystkie suplementy diety należy odstawić

**Tabela 3.** Potencjalne interakcje Paxlovidu z innymi jednocześnie stosowanymi lekami

Lek lub grupa leków	Istotne wnioski terapeutyczne
leki immunosupresyjne o klirensie metabolicznym CYP3A4, np. cyklosporyna, takrolimus	rozważyć w uzasadnionych przypadkach prowadzenie terapii monitorowanej stężeniem leków immunosupresyjnych we krwi
leki przeciwartymiczne – amiodaron, propafenon, flekainid	z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny leków przeciwartymicznych niewielkie ryzyko interakcji o istotnym znaczeniu klinicznym z Paxlovidem
leki przeciwzakrzepowe – NOAC, warfaryna	z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny leków przeciwzakrzepowych niewielkie ryzyko interakcji o znaczeniu klinicznym; należy zwrócić uwagę, czy pacjent nie przyjmuje innych leków i suplementów diety zwiększających ryzyko krwawienia; decyzja indywidualna z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia krwawień
induktory izoenzymu CYP3A4 – ryfampicyna, barbiturany, wyciągi z dziurawca, karbamazepina	połączenia przeciwwskazane z uwagi na ryzyko nieskuteczności Paxlovidu
benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4, np. klorazepan, diazepam	możliwe nasilenie sedacji, w uzasadnionych przypadkach rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepin
statyny, szczególnie simwastatyna, atorwastatyna	ryzyko interakcji zależne od dawki, rozważyć indywidualnie
klarytromycyna	w razie konieczności zastosowania antybiotyku makrolidowego ryzyko interakcji nie występuje w przypadku stosowania spiramycyny i roksytromycyny
antagoniści wapnia, pochodne 1,4-dihydropirydyny – amlodypina, nitrendypina, lerkaniidypina	niewielkie ryzyko wystąpienia obrzęków w okolicy kostek, możliwa hipotonia, o czym należy poinformować pacjenta
ranolazyna	niewielkie ryzyko interakcji podczas 5-dniowego stosowania Paxlovidu
neratynib, wenetoklaks	ryzyko interakcji należy rozważyć indywidualnie, pacjenci z chorobą nowotworową odnoszą szczególną korzyść ze stosowania Paxlovidu
azolowe leki przeciwgrzybicze, szczególnie itraconazol	w uzasadnionych przypadkach należy rozważyć monitorowanie funkcji wątroby z uwagi na potencjalne ryzyko hepatopatii indukowanej przez azole

**Tabela 4.** Najważniejsze cechy Paxlovidu w odniesieniu do farmakokinetyki

- największe znaczenie dla ryzyka interakcji ma rytonawir
- ryzyko interakcji z uwagi na pojedynczą dawkę rytonawiru wynoszącą 100 mg jest niskie
- większość informacji dotyczących potencjalnych interakcji farmakokinetycznych rytonawiru jest związana z zastosowaniem dawki 600 mg
- ryzyko interakcji farmakokinetycznych jest minimalizowane przez krótki okres stosowania leku wynoszący 5 dni
- potencjalne ryzyko interakcji powinno być określone indywidualnie

Rozważając zastosowanie Paxlovidu, należy pamiętać o istotnych cechach tego leku, które zebrano w tabeli 4 [20–24].

### Profil bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych lek wykazuje dobry profil bezpieczeństwa. Częstość zgłaszanych działań niepożądanych wśród pacjentów przyjmujących Paxlovid oraz placebo była zbliżona 23% vs 24%. Wykazano niższy odsetek ciężkich działań niepożądanych (1,6% vs 6,6%) oraz objawów wymagających przerwania leczenia (2,1% vs 4,2%) w grupie pacjentów przyjmujących Paxlovid. Działania niepożądane mają zwykle niewielkie natężenie i nie

wymagają zaprzestania stosowania leku. Paxlovid nie wykazuje działania torsadogenne – nie wpływa na długość QTc.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku zaliczono: zaburzenia smaku (5,6%), biegunkę (3,1%), nudności i wymioty [14].

### Dawkowanie

Z uwagi na mechanizm działania Paxlovid powinien być przyjęty jak najszybciej po rozpoznaniu COVID-19, nie później niż w ciągu 5 dni od pojawienia się pierwszych objawów. Zalecana dawka to 300 mg PF-07321332 oraz 100 mg rytonawiru (dwie

**Tabela 5.** Najważniejsze informacje dotyczące Paxlovidu

- substancja aktywna (PF-07321332) działa w początkowym etapie infekcji, hamując namnażanie się wirusa w komórkach górnych dróg oddechowych
- zmniejsza o 88% ryzyko hospitalizacji oraz zgonu w przebiegu COVID-19 (dowolna przyczyna) w przypadku rozpoczęcia terapii do 5 dni od pojawiania się objawów
- szczególną grupę stanowią pacjenci powyżej 65. roku życia, u których skuteczność leku wyniosła 94%
- wykazuje skuteczność wobec wszystkich koronawirusów, również wobec wariantów wzbudzających niepokój
- leczenie powinno zostać rozpoczęte jak najwcześniej po rozpoznaniu COVID-19, nie później niż 5 dni od pojawienia się objawów klinicznych
- leczenie trwa 5 dni, stosuje się 2 × 150 mg PF-07321332 oraz 100 mg rytonawiru (dwie różowe tabletki oraz jedna biała) co 12 godzin
- wykazuje bardzo dobry profil bezpieczeństwa

tabletki różowe i jedna biała przyjęte jednocześnie doustnie co 12 godzin przez 5 dni. Schemat 5-dniowy powinien być ukończony, nawet jeśli pacjent będzie wymagał hospitalizacji. W przypadku pominięcia dawki, jeśli minęło mniej niż 8 godzin od planowanej godziny przyjęcia, należy przyjąć lek, a dalej dawkować zgodnie z wcześniejszym schematem. Jeśli upłynęło więcej niż 8 godzin, należy opuścić dawkę i przyjąć kolejną zgodnie z pierwotnym schematem. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłku. Należy połknąć je w całości, nie wolno żuć, łamać ani rozkruszać.

U pacjentów z eGFR od  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min należy dawkę Paxlovidu zmniejszyć do 150 mg PF-07321332 i 100 mg rytonawiru podawanych co 12 godzin przez 5 dni – w praktyce należy przyjąć jedną tabletkę różową oraz jedną białą [14].

### Wskazania kliniczne

Paxlovid jest wskazany do stosowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19 niewymagających tlenoterapii, u których występuje wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Zidentyfikowano następujące czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19: cukrzyca, nadwaga (BMI  $> 25$ ), przewlekła choroba płuc (w tym astma), przewlekła choroba nerek, palenie tytoniu, choroba immunosupresyjna lub leczenie immunosupresyjne, choroba układu krążenia, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, zaburzenia neurorozwojowe, czynny nowotwór, zależność funkcjonowania pacjenta od medycznych rozwiązań technologicznych, wiek 60 lat i powyżej (niezależnie od chorób współistniejących w wywiadzie). Konieczne jest stwierdzenie co najmniej jednego z powyższych czynników ryzyka [14].

### Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu. Paxlovidu nie należy podawać pacjentom z: ciężką nie-

wydolnością wątroby, eGFR  $< 30$  ml/min (w tym poddawanym przewlekłej hemodializie), dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy oraz zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ponadto lek jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i w trakcie laktacji oraz u osób poniżej 18. roku życia [14].

### Podsumowanie

Paxlovid jest pierwszym doustnym lekiem zarejestrowanym w leczeniu ambulatoryjnym COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu. Charakteryzuje się 88-procentową skutecznością oraz wysokim poziomem bezpieczeństwa (tab. 5). Należy pamiętać, że Paxlovid nie stanowi alternatywy dla szczepień przeciw COVID-19, które nadal są najważniejszym narzędziem do walki z pandemią COVID-19.

### Piśmiennictwo

1. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 – 3 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--3-march-2020>. Dostęp: 28 lutego 2022.
2. Public Health Agency of Canada COVID-19: Symptoms, Treatment, What to Do If You Feel Sick. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/symptoms.html>. Dostęp: 28 lutego 2022.
3. CDC Symptoms of COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Dostęp: 28 lutego 2022.
4. Mehta OP, Bhandari P, Raut A i wsp. Coronavirus disease (COVID-19): comprehensive review of clinical presentation. *Front Public Health* 2021; 8: 582932.
5. Kim M-K, Lee B, Choi YY i wsp. Clinical characteristics of 40 patients infected with the SARS-CoV-2 omicron variant in Korea. *J Korean Med Sci* 2022; 37: e31.
6. Wolter N, Jassat W, Walaza S i wsp. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet* 2022; 399: 437-446.
7. Cascella M, Rajnik M, Aleem A i wsp. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). W: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL) 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Dostęp: 28 lutego 2022.

8. Katella, K. Comparing the COVID-19 Vaccines: How Are They Different? <https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-vaccine-comparison>. Dostęp: 28 lutego 2022.
9. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ i wsp. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* 2022; 399: 924-944.
10. Babicki M, Mastalerz-Migas A. Attitudes of poles towards the COVID-19 vaccine booster dose: an online survey in Poland. *Vaccines (Basel)* 2022; 10: 68.
11. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L i wsp. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data 2020. <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Dostęp: 28 lutego 2022.
12. EMA COVID-19. EMA Recommends Conditional Marketing Authorisation for Paxlovid. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-conditional-marketing-authorisation-paxlovid>. Dostęp: 28 lutego 2022.
13. Office of the Commissioner Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>. Dostęp: 28 lutego 2022.
14. [https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/paxlovid\\_chpl\\_28.01.2022.pdf](https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/paxlovid_chpl_28.01.2022.pdf). Dostęp: 28 lutego 2022.
15. Mody V, Ho J, Wills S i wsp. Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol* 2021; 4: 93.
16. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 405-407.
17. Monasterio G, Castillo F, Astorga J i wsp. O-polysaccharide plays a major role on the virulence and immunostimulatory potential of *Aggregatibacter actinomycetem-comitans* during periodontal infection. *Front Immunol* 2020; 11: 591240.
18. Yang H, Xie W, Xue X i wsp. Design of wide-spectrum inhibitors targeting coronavirus main proteases. *PLoS Biol* 2005; 3: e324.
19. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS i wsp. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science* 2021; 374: 1586-1593.
20. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A i wsp. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2022; doi:10.1056/NEJMoa2118542.
21. Woron J, Drygalski T, Wordliczek J. Farmakoterapia jatrogenizacyjna, co to oznacza w praktyce. *Almanach* 2021; 16: 28.
22. Woron J, Wordliczek J, Drygalski T. Farmakoterapia u pacjenta chorego na COVID-19, o czym należy pamiętać w praktyce. *Almanach* 2020; 15: 18.
23. Reddy VP, El-Khateeb, Jo K i wsp. Pharmacokinetic under the COVID-19 storm. *Br J Clin Pharmacology* 2021; 10.1111/bcp.14668.
24. Tymiński R, Woron J (red.). Niekorzystne interakcje leków, aspekty kliniczne i prawne. *Medical Tribune, Warszawa* 2020.

#### Adres do korespondencji:

Mateusz Babicki  
 Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
 Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
 ul. Syrokomli 1  
 51-141 Wrocław  
 e-mail: ma.babicki@gmail.com