

Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19

*И. И. ТЕМИРБУЛАТОВ¹, А. В. КРЮКОВ^{1,2}, К. Б. МИРЗАЕВ¹, Н. П. ДЕНИСЕНКО¹, Ш. П. АБДУЛЛАЕВ¹, А. В. ПЕТРОВА², Е. П. ТКАЧ¹, А. В. ШИПАЧЕВА¹, Д. А. СЫЧЕВ¹

¹ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Pharmacogenetic Markers of Favipiravir Safety in COVID-19 Treatment

*ILYAS I. TEMIRBULATOV¹, ALEXANDER V. KRYUKOV^{1,2}, KARIN B. MIRZAEV¹, NATALIA P. DENISENKO¹, SHERZOD P. ABDULLAEV¹, ANNA V. PETROVA², ELIZAVETA P. TKACH¹, ANASTASIA V. SHIPACHEVA¹, DMITRY A. SYCHEV¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования — оценить ассоциации различных вариантов генов *AOX1* и *CYP1A2* с параметрами безопасности терапии фавипиравиром у пациентов с COVID-19. **Материал и методы.** В исследование было включено 86 пациентов, госпитализированных в ГКБ № 15 ДЗМ с диагнозом COVID-19, получавших фавипиравир в качестве этиотропной терапии. Частота нежелательных реакций (брадикардии, диспепсические расстройства, повышение уровня трансаминаз), а также различные лабораторные параметры (уровни АЛТ, АСТ, лейкоцитов) сравнивались между носителями «дикого» и полиморфных вариантов изучаемых генов после применения препарата. Также сравнивалась динамика данных показателей до и после терапии в зависимости от носительства вариантов изученных генов. **Результаты.** Не было выявлено значимой разницы в частоте нежелательных реакций и лабораторных параметрах между носителями различных вариантов изученных генов. Гаплотипический анализ сочетания различных вариантов генов также не выявил ассоциаций с параметрами безопасности терапии. При сравнении параметров до и после лечения повышение уровня АСТ отмечалось у носителей генотипа AA для обоих изученных локусов гена *AOX1* ($p=0,018$ и $p=0,009$). При этом уровень АСТ повышался у носителей полиморфных вариантов гена *CYP1A2*F1* ($p=0,024$). Повышение лейкоцитов отмечалось у носителей полиморфных вариантов *AOX1* (rs10931910) ($p=0,044$), а также «диких» генотипов *AOX1* (rs55754655) ($p=0,002$) и *CYP1A2*F1* ($p=0,05$). **Заключение.** Выявлены ассоциации носительства двух вариантов гена *AOX1* и гена *CYP1A2* с динамикой уровня АСТ и лейкоцитов у пациентов с COVID-19 после терапии фавипиравиром.

Ключевые слова: фавипиравир; фармакогенетика; безопасность; полиморфизмы; персонализация; COVID-19; *AOX1*; *CYP1A2*; rs55754655; rs10931910; rs762551.

Для цитирования: Темирбулатов И. И., Крюков А. В., Мирзаев К. Б., Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П., Петрова А. В., Ткач Е. П., Шипачева А. В., Сычев Д. А. Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023; 68 (5–6): 55–61. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-55-61>.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the associations of different variants of *AOX1* and *CYP1A2* genes with safety parameters of favipiravir therapy in patients with COVID-19. **Material and Methods.** The study included 86 patients hospitalized at Moscow Clinical Hospital No. 15 with a COVID-19 diagnosis who received favipiravir as etiotropic therapy. Frequency of adverse reactions (bradycardia, dyspeptic disorders, increased transaminase levels) and various laboratory parameters (levels of ALT, AST, leukocytes) were compared between the carriers of «wild» and polymorphic variants of the genes studied after administration of the drug. The dynamics of these indicators before and after the therapy depending on the carriage of the variants of the genes studied were also compared. **Results.** There was no significant difference in the frequency of adverse reactions and laboratory parameters between the carriers of various variants of the studied genes. Haplotype analysis of the combination of different gene variants also did not reveal associations with therapy safety parameters. Upon the comparison of the parameters before and after treatment, an increase in the level of AST was noted in carriers of the AA genotype for both studied loci of the *AOX1* gene ($P=0.018$ and $P=0.009$). At the same time, the level of AST increased in carriers of polymorphic variants of the *CYP1A2*F1* gene ($P=0.024$). Leukocyte number increase was noted in carriers of polymorphic variants of *AOX1* (rs10931910) ($P=0.044$), as well as «wild» genotypes *AOX1* (rs55754655) ($P=0.002$) and *CYP1A2*F1* ($P=0.05$).

© Коллектив авторов, 2023

*Адрес для корреспонденции: ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, РМАНПО, г. Москва, Россия, 123995.
E-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com

© Team of Authors, 2023

*Correspondence to: 2/1 Barrikadnaya St., Bldg. 1, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 123995 Russia. E-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com

Conclusion. The associations of carriers of different *AOX1* and *CYP1A2* gene variants on the dynamics of AST and leukocytes in patients with COVID-19 after favipiravir therapy were revealed.

Keywords: favipiravir; pharmacogenetics; safety; polymorphisms; personalization; COVID-19; *AOX1*; *CYP1A2*; rs55754655; rs10931910; rs762551

For citation: Temirbulatov I. I., Kryukov A. V., Mirzaev K. B., Denisenko N. P., Abdullaev Sh. P., Petrova A. V., Tkach E. P., Shipacheva A. V., Sychev D. A. Pharmacogenetic markers of favipiravir safety in COVID-19 treatment. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2023; 68 (5–6): 55–61. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-55-61>.

Введение

Первоначально фавипиравир был зарегистрирован в Японии в 2014 г. как резервный препарат для новой пандемии гриппа при неэффективности другой терапии [1]. На основании *in vitro* исследований против SARS-CoV-2 фавипиравир начал использоваться в Китае с февраля 2020 г., а в мае был зарегистрирован в России [2]. В 17 версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 от 14.12.22 г. фавипиравир рекомендуется для лечения пациентов лёгкого, среднетяжёлого и тяжёлого течения коронавирусной инфекции [3]. В метаанализе 11 клинических исследований показано, что фавипиравир индуцирует элиминацию вируса на 7-й день и способствует клиническому улучшению на 14-й день терапии [4]. Наиболее частыми нежелательными реакциями при использовании фавипиравира для лечения COVID-19 были: гиперурикемия, диарея, нейтропения и гипертрансаминаземия и нейтропения [5].

Фавипиравир подвергается фосфорилированию и рибозилированию, образуя активный метаболит рибофуранозил-5'-трифосфат фавипиравира, который блокирует РНК-зависимую РНК полимеразу. Это приводит к нарушению репликации РНК-содержащих вирусов [1]. Последующий метаболизм происходит с помощью альдегид оксидазы и ксантиноксидазы с образованием неактивного метаболита Т-705М, который экскретируется почками [6]. При совместном применении фавипиравира и препаратов ингибиторов альдегид оксидазы отмечался риск межлекарственных взаимодействий [7], что также свидетельствует о важной роли данного фермента в метаболизме препарата. Также описан случай межлекарственного взаимодействия варфарина и фавипиравира, которое привело к значимому повышению МНО [8].

Ген *AOX1*, кодирующий альдегид оксидазу, имеет несколько полиморфных вариантов, которые могут влиять на эффективность препаратов-субстратов. Так, носительство аллеля G (rs55754655) ассоциировалось со сниженным ответом на терапию азатиоприном у людей с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению с аллелем А [9]. А у пациентов с падаг-

рой, в зависимости от вариантов гена, различалась доза аллопуринола или фебуксостата [10].

Во время клинических исследований фавипиравира в США у американских пациентов наблюдалась на 50% более низкая концентрация препарата в плазме по сравнению с японскими пациентами [6]. Это может быть обусловлено генетической разнородностью населения этих стран. Приведённые данные позволяют предположить потенциальное влияние полиморфизмов гена альдегид оксидазы на фармакологические параметры фавипиравира.

С целью определения генов-кандидатов для фармакогенетического исследования может также использоваться метод компьютерного моделирования. Специализированные компьютерные программы способны предсказывать ферменты метаболизма лекарственных препаратов на основе их структурной формулы [11].

Цель исследования — оценить влияние носительства различных вариантов генов *AOX1* (rs55754655, rs10931910) и *CYP1A2* (rs762551) на безопасность терапии фавипиравиром у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №15 от 16.10.21).

В исследование было включено 86 пациентов, из них 51 женщина (59,3%). Средний возраст составил 66,9±14,6 года. Критерием включения были установленный диагноз коронавирусной инфекции (U07.1; U07.2 по МКБ), использование фавипиравира в качестве этиотропной терапии и подписанное добровольное информированное согласие. Критериями исключения были противопоказания к назначению фавипиравира (тяжёлая печёночная недостаточность (класс С по Чайлд–Пью), почечная недостаточность тяжёлой или терминальной степени тяжести (СКФ меньше 30 мл/мин/1,73м²), беременность, период грудного вскармливания).

Режим дозирования препарата подбирался в зависимости от массы пациента, согласно инструкции к лекарственному препарату: для пациентов с массой тела менее 75 кг по 1600 мг два раза в день в первые сутки, далее 600 мг 2 раза в день. Для пациентов с массой тела более 75 кг по 1800 мг два раза в день в первые сутки, далее 800 мг 2 раза в сут.

Для оценки влияния генетических маркеров были выбраны полиморфизмы гена альдегид оксидазы (*AOX1*), участвующей в метаболизме фавипиравира и имеющей клинически значимые полиморфизмы. Также на базе отдела биоинформатики Института биомедицинской химии имени

В. Н. Ореховича был проведён дополнительный *in silico* поиск генов кандидатов. Для этого использовалась компьютерная программа PASS 2022, которая по структурной формуле лекарственно-подобного органического соединения предсказывает профиль его биологической активности с применением оригинального алгоритма анализа взаимосвязей «структура–активность» [11]. С помощью данной программы было спрогнозировано, что фавипиравир является субстратом *CYP1A2*. На основании этого для генотипирования дополнительно были выбраны полиморфизмы гена *CYP1A2*.

Во время госпитализации от всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Также было взято 10 мл венозной крови для последующего генотипирования. Генотипирование проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Образцы хранились при -80°C вплоть до момента экстракции ДНК. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). Определение носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена *AOX1* (A>G rs55754655, A>G rs10931910) проводилось методом аллель-специфической ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США) для гена *AOX1* и набора реагентов для амплификации ДНК в молекулярно-генетических исследованиях (ООО «ТестГен», Россия) для гена *CYP1A2*, согласно инструкции производителя. В каждую пробу вносилось 20 нг очищенной геномной ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 10 мин, затем денатурация при 95°C — 15 с и отжиг при 60°C — 1 мин в течение 49 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC.

Для анализа результатов пациенты были разделены на две группы по каждому из изученных маркеров: носители «дикого» генотипа AA (который кодирует нормально функционирующий фермент) и носители полиморфной аллели в гомо- или гетерозиготном состоянии (AG+GG для вариантов гена *AOX1* и AC+CC — для *CYP1A2*F1*). В результате ретроспективного анализа историй болезни отмечалась частота нежелательных реакций на фоне применения фавипиравира: диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея) и брадикардии (которые определялись как снижение ЧСС менее 60 ударов в мин). Также оценивались различные лабораторные параметры (уровни АЛТ, АСТ, лейкоцитов и

лимфоцитов). Данные параметры оценивались дважды — до начала и после окончания курса терапии.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 22.0. Учитывая ненормальное распределение количественных параметров, использовался тест Манна–Уитни. Сравнение категориальных переменных проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. При сравнении результатов до и после терапии использовался критерий Уилкоксона. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина $p < 0,05$. Расчёт равновесия Харди–Вайнберга проводился с помощью онлайн-инструмента OEGE, применяемый метод — точный критерий Фишера.

Результаты

Носителями генотипа AA гена *AOX1* (rs55754655) были 72 пациента, гетерозиготного генотипа AG — 14 пациентов. Носителей генотипа GG в исследуемой группе обнаружено не было. Распределение аллелей соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p = 0,713$). Носителями «дикого» генотипа AA гена *AOX1* (rs10931910) было 25 пациентов, гетерозигот AG — 46 пациентов и 15 пациентов с генотипом GG. Распределение аллелей значимо не отличалось от равновесия Харди–Вайнберга ($p = 0,736$). При генотипировании на носительство вариантов гена *CYP1A2*F1* (rs762551) 46 пациентов были гомозиготными носителями «дикого» генотипа AA, 35 пациентов — генотипа AC и 5 пациентов — варианта CC. Распределение аллелей также соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p = 0,885$). Частота встречаемости аллеля A гена *AOX1* (rs55754655) составила 92%, аллеля G — 8%. Для гена *AOX1* (rs10931910) частота составила 56 и 44% для аллелей A и G, соответственно. Частота встречаемости аллеля A гена *CYP1A2*F1* (rs762551) составила 74%, аллеля C — 26%.

После терапии фавипиравиром уровни АЛТ, АСТ и лейкоцитов достоверно увеличивались, а ЧСС достоверно снижалась (табл. 1).

При сравнении динамики данных показателей между носителями различных вариантов генов *AOX1* (rs55754655) было выявлено, что

Таблица 1. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей до и после терапии фавипиравиром среди всех пациентов

Table 1. Assessment of the dynamics of clinical and laboratory parameters before and after therapy with favipiravir among all patients

Показатель	До		После		p
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
АЛТ, ЕД/л	25	17–37	45	28–86	0,001
АСТ ЕД/л	36	25–54	44	30–78	0,003
ЧСС уд/мин	87	79–96	62	55–68	0,001
Лейкоциты, 10^9 /л	5,4	3,7–9,0	8,4	4,9–118	0,015
Лимфоциты, 10^9 /л	0,95	0,7–2,0	1,3	0,9–2,3	0,065

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. Here and in tables 2–4: АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; ЧСС — heart rate.

Таблица 2. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей до и после терапии фавипиравиром в зависимости от вариантов гена *AOX1 rs55754655*

Table 2. Assessment of the dynamics of clinical and laboratory parameters before and after favipiravir therapy depending on the variants of the *AOX1 rs55754655* gene

Показатель	<i>AOX1 rs55754655</i>					<i>AOX1 rs55754655</i>				
	Вариант AA (n=72)					Вариант AG+GG (n=14)				
	до		после		p	до		после		p
Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me		Q1-Q3	Me	Q1-Q3		
АЛТ, ЕД/л	23	17-33	47	28-100	0,001	21	18-39	39	34-51	0,047
АСТ, ЕД/л	33	26-47	45	31-79	0,018	29	22-47	46	30-82	0,059
ЧСС, уд/мин	88	79-96	61	56-69	0,001	84	78-88	65	54-68	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,6	4,2-8,1	7,5	4,8-10,6	0,002	8,3	5,4-9,9	7,1	4,6-9,1	0,594
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,2	0,8-2,7	1,5	1,1-3,5	0,065	1,1	0,6-1,7	1,1	0,8-1,8	0,721

Таблица 3. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей до и после терапии фавипиравиром в зависимости от вариантов гена *AOX1 rs10931910*

Table 3. Assessment of the dynamics of clinical and laboratory parameters before and after favipiravir therapy depending on the variants of the *AOX1 rs10931910* gene

Показатель	<i>AOX1 rs10931910 A>G</i>					<i>AOX1 rs10931910</i>				
	Вариант AA (n=25)					Вариант AG+GG (n=61)				
	до		после		p	до		после		p
Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me		Q1-Q3	Me	Q1-Q3		
АЛТ, ЕД/л	25	16-32	57	42-118	0,001	23	18-33	39	28-87	0,001
АСТ, ЕД/л	29	25-37	54	37-79	0,009	34	25-53	44	28-79	0,068
ЧСС, уд/мин	80	77-90	61	56-65	0,001	88	80-96	64	55-72	0,001
Лейкоциты 10 ⁹ /л	5,5	4,3-8,1	7,6	4,9-11	0,117	6,0	4,3-8,5	7,5	4,7-9,4	0,044
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,2	0,8-2,9	1,6	1,1-2,5	0,819	1,2	0,7-2,3	1,4	0,9-2,3	0,044

Таблица 4. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей до и после терапии фавипиравиром в зависимости от вариантов гена *CYP1A2*F1 rs762551*

Table 4. Assessment of the dynamics of clinical and laboratory parameters before and after favipiravir therapy depending on the variants of the *CYP1A2*F1 rs762551* gene

Показатель	<i>CYP1A2*F1 rs762551</i>					<i>CYP1A2*F1 rs762551</i>				
	Вариант AA (n=46)					Вариант AC+CC (n=40)				
	до		после		p	до		после		p
Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me		Q1-Q3	Me	Q1-Q3		
АЛТ, ЕД/л	24	17-37	43	28-124	0,001	23	18-31	47	34-86	0,001
АСТ, ЕД/л	32	25-47	44	30-79	0,061	33	27-46	53	33-91	0,024
ЧСС, уд/мин	87	79-97	62	56-70	0,001	88	78-94	61	55-68	0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8	4,4-9	7,6	4,7-10,6	0,053	5,4	4-8	7	4,7-9,7	0,143
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,2	0,8-2,2	1,4	1-2,3	0,524	1,2	0,7-9,4	1,5	1-11	0,041

уровни АЛТ увеличивались после терапии фавипиравиром у носителей как дикого, так и полиморфных вариантов. При этом уровень АСТ достоверно увеличивался только у носителей «дикого» генотипа *AOX1 rs55754655*, в то время как у носителей полиморфных генотипов (AG+GG) разница не достигла статической значимости ($p=0,059$). Уровень лейкоцитов достоверно увеличивался также только у носителей дикого генотипа AA (табл. 2).

Выявлено, что уровень АСТ достоверно увеличивался также только у носителей дикого варианта AA *AOX1 (rs10931910)*. Уровень лейкоцитов и лимфоцитов напротив достоверно увеличивался только у носителей полиморфных вариантов (AG+GG). Уровень АЛТ и ЧСС изменялись как у носителей дикого, так и у носителей полиморфных вариантов *AOX1 rs10931910* (табл. 3).

При оценке динамики лабораторных показателей после терапии между различными вариантами *CYP1A2*F1 (rs762551)* уровень АСТ достоверно увеличивался у носителей полиморфных вариантов (AC+CC). Уровень лейкоцитов, увеличивался у носителей дикого варианта AA, а уровень лимфоцитов, напротив, у носителей полиморфных вариантов (табл. 4).

При сравнении частоты нежелательных реакций и клинико-лабораторных показателей после терапии фавипиравиром между различными вариантами изученных генов не было выявлено достоверных отличий.

Гаплотипический анализ не выявил ассоциаций различных сочетаний изученных генов с нежелательными реакциями, увеличением печеночных ферментов и уменьшением ЧСС.

Обсуждение

Исходя из фармакокинетических и фармакодинамических характеристик некоторых препаратов, применяемых при COVID-19, вероятно, что существуют ассоциации фармакогенетических маркеров с параметрами эффективности и безопасности этих препаратов. В ряде работ рекомендуется провести фармакогенетические исследования следующих пар ген–препарат: рибаверин (SLC29A1, SLC28A2 и SLC28A3); тоцилизумаб (FCGR3A); ивермектин (ABCB1) и др. [12, 13].

Фавипиравир метаболизируется в основном альдегидоксидазой и в меньшей степени ксантинооксидазой [12]. Хотя нет опубликованных исследований, в которых оценивали бы фармакогенетику фавипиравира, генетические варианты альдегидоксидазы были ассоциированы с изменением фармакодинамики при применении других препаратов, являющихся субстратами альдегидоксидазы, таких как азатиоприн или аллопуринол. Это позволяет предположить, что фармакогенетику фавипиравира также следует принимать во внимание у пациентов с COVID-19 [12].

Увеличение уровня мочевой кислоты является самым частым побочным эффектом при применении фавипиравира [5], но данное исследование проводилось немногим пациентам из нашей выборки, что не позволило провести достоверные расчёты влияния фармакогенетических маркеров на уровень мочевой кислоты.

По данным японского наблюдательного исследования, вторым по частоте побочным явлением (15,52%) при использовании фавипиравира является повышение печёночных ферментов [14]. По данным российского открытого рандомизированного исследования, гипертрансаминаземия являлась самым частым осложнением терапии [15]. В нашем исследовании частота повышения уровня трансаминаз выше нормы была заметно выше (около 60%). При этом не выявлено достоверного различия в уровнях АЛТ и АСТ после терапии между носителями диких и полиморфных вариантов изученных генов. При сравнении динамики данных показателей до и после терапии обнаружено, что уровень АСТ увеличивался у носителей диких вариантов гена

АОХ1 и полиморфных вариантов гена *CYP1A2*F1*. Однако следует отметить, что абсолютные значения динамики печёночных ферментов вряд ли можно назвать клинически значимыми.

Фавипиравир не влиял на удлинение интервала QT у здоровых добровольцев [16]. Однако описан случай серьёзной брадикардии, ассоциированной с применением фавипиравира [17]. Среди пациентов, включённых в наше исследование, не отмечалось серьёзных брадикардий. При этом выявлено достоверное снижение ЧСС после терапии фавипиравиром. Не было обнаружено какой-либо связи изменения ЧСС с носительством полиморфизмов изученных генов.

Стоит отметить потенциальные ограничения использования фармакогенетики в лечении COVID-19. При остром заболевании, таком как COVID-19, фармакогенетическое тестирование будет полезно только в том случае, если результаты генетических тестов уже доступны (упреждающее фармакогенетическое тестирование) или могут быть быстро получены при текущей госпитализации (генетическое тестирование в стационаре) [12, 18].

Заключение

Нами было выявлено, что после терапии фавипиравиром достоверно уменьшалось ЧСС, а уровни печёночных ферментов и воспалительных маркеров нарастали. При этом уровень АСТ достоверно увеличивался только у носителей диких вариантов обоих изученных локусов гена *АОХ1*. Для *CYP1A2*F1*, напротив, уровень АСТ увеличивался только у носителей полиморфных вариантов.

Финансирование. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций у пациентов с COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования» (ЕГИСУ НИОКТР №122021800321-2).

Литература/References

1. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020; 209: 107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyj resurs]. State register of drugs. Dostupno po: <https://clck.ru/RDVZF> Ssylka aktivna na 16.05.23. (in Russian)]
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 17-е изд., М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) 17th ed., Moscow: Ministry of health of the Russian Federation, 2022. (in Russian)]
4. Manabe T., Kambayashi D., Akatsu H., Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1). doi:10.1186/S12879-021-06164-X.
5. Матвеев А.В., Киселёв Ю.Ю., Сычёв Д.А. Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19. Качественная клиническая практика. 2020; 4S: 106–114. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114>. [Current and future use of favipiravir in patients with COVID-19. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2020; 4S: 106–114. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-106-114>. (in Russian)]
6. Madelain V., Nguyen T.H., Olivo A., de Lamballerie X., Guedj J., Taburet A.M. et al. Ebola Virus Infection: a review on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55 (8): 907. doi: 10.1007/S40262-015-0364-1.

7. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M. et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 501. doi:10.1016/J.IJID.2020.10.069.
8. Sekimoto M., Imai T., Hidaka S., Chiba N., Sakurai A., Hata M. et al. Elevated INR in a COVID-19 patient after concomitant administration of favipiravir and warfarin: A case report. *J Clin Pharm Ther.* 2022; 47 (3): 407–410. doi:10.1111/JCPT.13499.
9. Smith M.A., Marinaki A.M., Arenas M., Shobowale-Bakre M., Lewis C.M., Ansari A. et al. Novel pharmacogenetic markers for treatment outcome in azathioprine-treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30 (4): 375–384. doi:10.1111/J.1365-2036.2009.04057.X.
10. Carroll M.B., Smith D.M., Shaak T.L. Genomic sequencing of uric acid metabolizing and clearing genes in relationship to xanthine oxidase inhibitor dose. *Rheumatol Int.* 2017; 37 (3): 445–453. doi:10.1007/S00296-016-3592-2.
11. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhihlovskii D.S., Pogodin P.V. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chem Heterocycl Compd.* 2014; 50 (3): 444–457. doi: 10.1007/S10593-014-1496-1/METRICS.
12. Takahashi T., Luzum J.A., Nicol M.R., Jacobson P.A. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies. *NPJ Genomic Med.* 2020; 5 (1): 35. doi:10.1038/s41525-020-00143-y.
13. Biswas M., Sawajan N., Rungrotmongkol T., Sanachai K., Ershadian M., Sukasem C. Pharmacogenetics and precision medicine approaches for the improvement of COVID-19 Therapies. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 326. doi:10.3389/FPHAR.2022.835136/BIBTEX.
14. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. [cited 2023 April 1]; Доступно по: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf. Ссылка активна на 16.05.23
15. Балькова Л.А., Заславская К.Я., Павелкина В.Ф., Пятаев Н.А., Селезнева Н.М., Кириченко Н.В. и др. Эффективность и безопасность инфузионного введения Фавипиравира у пациентов, госпитализированных с COVID-19. *Фармация и фармакология.* 2022; 10 (1): 113–126. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126>. [Balykova L.A., Zaslavskaya K.Ya., Pavelkina V.F., Pyataev N.A., Selezneva N.M., Kirichenko N.V. i dr. Effectiveness and safety of Favipiravir infusion in patients hospitalized with COVID-19. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022; 10 (1): 113–126 <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126>. (in Russian)]
16. Kumagai Y., Murakawa Y., Hasunuma T., Aso M., Yuji W., Sakurai T. et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53 (10): 866–874. doi: 10.5414/CP202388.
17. Habib M.B., Elshafei M., Rahhal A., Mohamed M.F.H. Severe sinus bradycardia associated with favipiravir in a COVID-19 patient. *Clin Case Reports.* 2021; 9 (8). doi: 10.1002/CCR3.4566.
18. Luzum J.A., Pakyz R.E., Elsey A.R., Haidar C.E., Peterson J.F., Whirl-Carrillo M. et al. The Pharmacogenomics research network translational pharmacogenetics program: outcomes and metrics of pharmacogenetic implementations across diverse healthcare systems. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102 (3): 502. doi: 10.1002/CPT.630.

Информация об авторах

Темірбулатов Ільяс Ільдарович — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

Крюков Александр Валерьевич — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ; заведующий отделением клинической фармакологии, врач клинический фармаколог фармаколог, ГБУЗ Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

Мирзаев Карин Бадавиевич — д. м. н., проректор по научной работе и инновациям, директор Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

Денисенко Наталья Павловна — к. м. н., заместитель директора Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — к. б. н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Петрова Анна Васильевна — врач-кардиолог, ГБУЗ Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ, Москва, Россия

Ткач Елизавета Петровна — ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вот-

About the authors

Ilyas I. Temirbulatov — Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

Alexander V. Kryukov — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Head of the Department of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No.15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

Karin B. Mirzaev — D. Sc. in Medicine, Vice-Rector for Research and Innovation, Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

Natalia P. Denisenko — Ph. D. in Medicine, Deputy Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941

Sherzod P. Abdullaev — Ph. D. in Biology, Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Anna V. Petrova — Cardiologist; Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No.15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russia

Elizaveta P. Tkach — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Vot-

чала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Шипачева Анастасия Владимировна — ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, академик РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

chal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Anastasia V. Shipacheva — Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russia.

Dmitry A. Sychev — D. Sc. in Medicine, Professor, Academician of the RAS, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680