Фармакогенетика противовирусных средств для лечения COVID-19: перспективы для клинической практики

Темирбулатов И. И., Крюков А. В., Сычёв Д. А.

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

Аннотация. Представлен обзор литературных данных о возможном влиянии фармакогенетических маркеров на эффективность и безопасность этиотропной терапии COVID-19. Рассматриваются клинические исследования ремдесивира и фавипиравира. Исходя из доступных данных о фармакокинетике препаратов описываются потенциальные фармакогенетические маркеры. Отдельно описывается влияние инфекционно-воспалительного процесса на экспрессию ферментов семейства цитохромов.

Ключевые слова: COVID-19; коронавирусная инфекция; ремдесивир; фавипиравир; противовирусные препараты

Для цитирования:

Темирбулатов И. И., Крюков А. В., Сычёв Д. А. Фармакогенетика противовирусных средств для лечения COVID-19: перспективы для клинической практики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(1):38-41. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-38-41>

Поступила: 01 ноября 2021 г. **Принята:** 19 ноября 2021 г. **Опубликована:** 30 ноября 2021 г.

Pharmacogenetics of antiviral agents for the treatment of COVID-19

Temirbulatov II, Kryukov AV, Sychev DA

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Presented a literature review on the possible influence of pharmacogenetic markers on the efficacy and safety of COVID-19 therapy. Clinical studies of remdesivir and favipiravir are reviewed. Potential pharmacogenetic markers are described based on the available data on the pharmacokinetics of the drugs. We separately described the effect of the infectious-inflammatory process on the expression of cytochrome family enzymes.

Keywords: COVID-19; coronavirus infection; remdesivir; favipiravir; antiviral drugs

For citations:

Temirbulatov II, Kryukov AV, Sychev DA. Pharmacogenetics of antiviral agents for the treatment of COVID-19. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2021;(1):38-41. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-38-41>.

Received: November 01, 2021. **Accepted:** November 19, 2021. **Published:** November 30, 2021

Введение / Introduction

Вirus SARS-CoV-2 впервые был выявлен в китайском городе Ухань в конце 2019 года. Патоген вызывает развитие вирусного заболевания, названного coronavirus disease 2019 (COVID-19). Быстрое распространение вируса привело к тому, что уже 11 марта 2020 года ВОЗ охарактеризовало его как пандемию. К осени 2021 г. пандемия COVID-19 в России, по официальным данным, унесла жизни почти 250 000 россиян. При этом избыточная смертность только за 2020 год, по данным Росстата, составила более 323 тыс. человек. Счётная палата Российской Федерации оценила общие расходы на борьбу с пандемией и её последствиями в 2020 году в 2,86 трлн руб., что составило 12,5 % общих расходов бюджета.

Лечение пациентов с COVID-19 до сих пор вызывает затруднения. На данный момент в качестве этиотропной терапии COVID-19 в стационаре российские рекомендации включают препараты ремдесивир и фавипиравир.

Ремдесивир / Remdesivir является пролекарством нуклеозидного аналога, который ингибирует РНК-зависимую РНК полимеразу [1]. Изначально препарат разрабатывался для лечения вируса Эболы [2]. *In vitro* исследования показали его активность против SARS-CoV-2 [3]. Последовавшее затем клиническое исследование АСТТ-1 подтвердило его эффективность для лечения COVID-19: пациенты получавшие ремдесивир быстрее выздоравливали (в среднем 10 дней против 15 в группе плацебо), хотя и не было показано значимого влияния на показатели смертности. При этом частота побочных явлений не отличалась от плацебо [4]. Это позволило FDA в октябре 2020 одобрить ремдесивир для лечения COVID-19. Препарат также зарегистрирован в России и включён во временные методические рекомендации, где входит во все схемы лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 от лёгкого до тяжёлого течения.

Однако крупнейшее на данный момент исследование SOLIDARITY, проходившее под эгидой ВОЗ и включавшее 5 451 пациентов, не показало влияние

на снижения смертности и потребности в ИВЛ при монотерапии ремдесивиром [5]. Поэтому ремдесивир до сих пор не входит в список препаратов, рекомендованных ВОЗ для лечения COVID-19. Другое крупное рандомизированное исследование DisCVeRy также не обнаружило клинической пользы от использования ремдесивира у пациентов, которые были госпитализированы по поводу COVID-19, имели симптомы более 7 дней и нуждались в кислородной поддержке [6].

При этом ретроспективный анализ 28 855 пациентов, получавших ремдесивир во время госпитализации показал снижение смертности. Этот эффект показан как в общей выборке, так и отдельно в подгруппах без кислородной поддержки, получавших высокопоточный кислород/неинвазивную вентиляцию лёгких и ИВЛ/ЭКМО [7].

Противоречивые данные клинических исследований об эффективности и безопасности ремдесивира могут указывать на недостаток знаний об индивидуальных особенностях метаболизма препарата у разных пациентов.

Ремдесивир (GS-5734), являясь пролекарством, которое сначала превращается в метаболит аланина (GS-704277), а затем в метаболит с нуклеозидным ядром (GS-441524). GS-441524 в результате внутриклеточного фосфорилирования метаболизируется до активного трифосфатного метаболита (GS-443902) [8]. Активный метаболит ремдесивира конкурирует с эндогенным аденозинтрифосфатом за включение в цепи РНК SARS-CoV-2 и блокирует фермент РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2. Встраивание трифосфата ремдесивира в вирусную РНК приводит к задержке терминации цепи во время репликации вирусной РНК [9].

В обзоре Офиса Клинической фармакологии Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) сообщается, что ремдесивир на 80 % метаболизируется карбоксистеразой (CES 1 и 2), а также Cathepsin A (10 %) и CYP3A (10 %). Отмечается некоторая роль CYP2C8 и CYP2D6. Ремдесивир также является субстратом транспортеров OATP1B1 и P-гликопротеида. *In silico* исследования также предсказывают важную роль CYP3A в метаболизме ремдесивира (GS-5734) до промежуточного метаболита GS-704277. Компьютерное моделирование также показывает, что ремдесивир является субстратом OATP1B1, OATP1B3, P-гр. Метаболит GS-44524, в свою очередь, вероятно субстрат OATP1B3, OCT1, OAT3 и P-гр [10].

При этом известно, что полиморфизмы генов, кодирующих эти ферменты и транспортеры, могут влиять на метаболизм и клинические параметры некоторых препаратов-субстратов. Так, полиморфизмы CES1 влияли на метаболизм клопидогрела [11] и дабигатрана [12]. Генетически варианты CYP3A4 ассоциировались с изменением фармакокинетики такролимуса [13]. Определение генотипов CYP2D6 используется для

дозирования трициклических антидепрессантов [14] и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [15]. Полиморфизмы гена *SLCO1B1*, кодирующего белок переносчик OATP1B1, ассоциированы с увеличенным риском миопатии при приёме аторвастатина и симвастатина [16]. Все перечисленные гены определяются PharmGKB как клинически значимые (VIP; Very Important Pharmacogenes).

Фавипиравир / Favipiravir был разработан и зарегистрирован в Японии как резервный препарат для новой пандемии гриппа. Благодаря широкому спектру *in vitro* активности против различных РНК вирусов и пероральной форме приёма было предложено использовать его для лечения COVID-19. При этом не проводилось плацебо-контролируемых исследований фавипиравира, а его эффективность в отношении риска госпитализации, интубации и смерти остаётся невыясненной. Выявлено лишь ускорение вирусного клиренса при раннем начале приёма фавипиравира [17, 18].

Исследований, в которых проведена оценка безопасности фавипиравира, почти не встречается. Но есть сведения о частом повышении уровня мочевой кислоты в сыворотке крови при приёме фавипиравира. Эта НПР опасна для пациентов с нарушением функции почек, а также при одновременном назначении других препаратов, повышающих уровень мочевой кислоты [19]. Наиболее частым НПР фавипиравира считается гепатотоксичность [20, 21].

Фавипиравир, являясь пролекарством, подвергается фосфорилированию и рибозилированию и образует активный метаболит рибофуранозил-5'-трифосфат фавипиравира, который блокирует РНК-зависимую РНК полимеразу [22]. Дальнейшее превращение в неактивный метаболит осуществляется альдегид оксидазой и ксантиноксидазой [23]. Совместный приём фавипиравира с ингибиторами альдегидоксидазы может увеличить риск побочных явлений [24], что может указывать на важную роль этого фермента в метаболизме препарата. Фармакогенетика препарата также не изучалась. Однако примечательно, что варианты гена альдегид оксидазы (*AOX1*) влияли на клинический эффект препаратов-субстратов: на исходы при терапии азатиоприном [25] и на дозу аллопуринола при лечении подагры [26].

Воспаление и фармакогенетика / Inflammation and pharmacogenetics

Хотя воспаление и инфекция обычно не рассматриваются в фармакогенетических исследованиях, оба процесса связаны со снижением активности и экспрессии в печени ферментов CYP, что приводит к нарушению метаболизма препаратов [27, 28].

Известно, что интерлекин-6 играет решающую роль в «цитокиновом шторме» [29], а антогонисты этого интерлейкина активно используются для лечения

госпитализированных пациентов. При этом цитокины могут влиять на экспрессию ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты. Так, интерлейкин-6 может угнетать синтез мРНК нескольких генов семейства цитохромов в гепатоцитах человека [30], в частности *CYP3A4* [31]. Это в свою очередь может также влиять на метаболизм препаратов-субстратов этих ферментов.

Стандартные дозировки для пациентов с инфекционно-воспалительным процессом, таким как COVID-19, могут увеличить воздействие препаратов, что приведёт к более высокой вероятности возникновения нежелательных реакций. В то же время для пролекарств нарушение активности P450 из-за воспаления может снизить их терапевтическую эффективность. В этом смысле воспалительные маркеры и гены, связанные с иммунным ответом, также могут быть рассмотрены при оценке индивидуальной вариативности ответов на лечение COVID-19 [32].

Одной из возможных причин вариабельности клинического эффекта ремдесивира и фавипиравира могут быть фармакогенетические особенности, не учитывавшийся в ранее проведённых исследованиях. На настоящее время не проводилось исследований о влиянии фармакогенетических маркеров на эффективность и безопасность применения ремдесивира и фавипиравира у пациентов с COVID-19. Изучение фармакогенетики препаратов, используемых для лечения COVID-19 может увеличить эффективность и безопасность терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовки данной статьи.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Темирбулатов Ильяс Ильдарович

Автор, ответственный за переписку

e-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>

аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; врач клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ», Москва, Россия

Temirbulatov Ilyas I.

Corresponding author

e-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>

postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MON, Moscow, Russia; Clinical Pharmacologist Municipal Clinical Hospital No.15 named O.M. Filatov Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Крюков Александр Валерьевич

e-mail: alex.kryukov90@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва, Россия; Заведующий отделением клинической фармакологии, врач клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ», Москва, Россия

Kryukov Alexander V.

e-mail: alex.kryukov90@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MON, Moscow, Russia; Head of the Department of Clinical Pharmacology, Clinical Pharmacologist Municipal Clinical Hospital No.15 named O.M. Filatov Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Sychev Dmitry A.

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal FSBEI FPE RMACPE MON, Moscow, Russia

Литература / References

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2):e00221-18. DOI:10.1128/mBio.00221-18.
- Siegel D, Hui HC, Doerffler E, et al. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *J Med Chem*. 2017;60(5):1648–1661. DOI:10.1021/acs.jmedchem.6b01594.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020;30(3):269–271. DOI:10.1038/s41422-020-0282-0.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826. DOI:10.1056/NEJMoa2007764.
- Consortium WHOSE, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511. DOI:10.1056/NEJMoa2023184.
- Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. September 2021:S1473-3099(21)00485-0. DOI:10.1016/S1473-3099(21)00485-0.
- Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 1;ciab875. DOI:10.1093/cid/ciab875.
- Deb S, Reeves AA, Hopfl R, Bejusca R. ADME and Pharmacokinetic Properties of Remdesivir: Its Drug Interaction Potential. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021;14(7):655. DOI:10.3390/ph14070655.
- Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci*. 2020;6(5):672–683. DOI:10.1021/acscentsci.0c00489.
- Deb S, Reeves AA. Simulation of remdesivir disposition and its drug interactions. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:277–291. DOI:10.18433/jpps32011.
- Zhu H-J, Wang X, Gawronski BE, Brinda BJ, Angiolillo DJ, Markowitz JS. Carboxylesterase 1 as a Determinant of Clopidogrel Metabolism and Activation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(3):665–672. DOI:10.1124/jpet.112.201640.
- Shi J, Wang X, Nguyen JH, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (rs71647871) and gender. *Biochem Pharmacol*. 2016;119:76–84. DOI:10.1016/j.bcp.2016.09.003.
- Uesugi M, Hosokawa M, Shinke H, et al. Influence of Cytochrome P450 (CYP) 3A4*1G Polymorphism on the Pharmacokinetics of Tacrolimus, Probability of Acute Cellular Rejection, and mRNA Expression Level of CYP3A5 Rather than CYP3A4 in Living-Donor Liver Transplant Patients. *Biol Pharm Bull*. 2013;36(11):1814–1821. DOI:10.1248/bpb.b13-00509.
- Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):37–44. DOI:10.1002/cpt.597.
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127–134. DOI:10.1002/cpt.147.
- Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423–428. DOI:10.1038/clpt.2014.125.
- 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):489. DOI:10.1186/s12879-021-06164-x.
- Lou Y, Liu L, Yao H, et al. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial. *Eur J Pharm Sci*. 2021;157:105631. DOI:10.1016/j.ejps.2020.105631.
- Mishima E, Anzai N, Miyazaki M, Abe T. Uric Acid Elevation by Favipiravir, an Antiviral Drug. *Tohoku J Exp Med*. 2020;251(2):87–90. DOI:10.1620/tjem.251.87.
- Takahashi H, Iwasaki Y, Watanabe T, et al. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. *Int J Infect Dis*. 2020;100:283–285. DOI:10.1016/J.IJID.2020.08.047.
- Murai Y, Kawasuji H, Takegoshi Y, et al. A case of COVID-19 diagnosed with favipiravir-induced drug fever based on a positive drug-induced lymphocyte stimulation test. *Int J Infect Dis*. 2021;106:33–35. DOI:10.1016/J.IJID.2021.03.048.
- 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.
- Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(8):907–923. DOI:10.1007/s40262-015-0364-1.
- Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:501–508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
- Smith MA, Marinaki AM, Arenas M, 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.
- Beedham C. Aldehyde oxidase; new approaches to old problems. *Xenobiotica*. 2020;50(1):34–50. DOI:10.1080/00498254.2019.1626029.
- Stavropoulou E, Pircalabioru GG, Bezirtzoglou E. The Role of Cytochromes P450 in Infection. *Front Immunol*. 2018;9:89. DOI:10.3389/fimmu.2018.00089.
- Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(4):434–438. DOI:10.1038/clpt.2008.302.
- Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee S-S, Agoramoorthy G. COVID-19: Consider IL-6 receptor antagonist for the therapy of cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infected patients. *J Med Virol*. 2020;92(11):2260–2262. DOI:10.1002/jmv.26078.
- Aitken AE, Morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(9):1687–1693. DOI:10.1124/dmd.107.015511.
- Jover R, Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell J V. Down-regulation of human CYP3A4 by the inflammatory signal interleukin-6: molecular mechanism and transcription factors involved. *FASEB J*. 2002;16(13):1799–1801. DOI:10.1096/fj.02-0195fje.
- Strafella C, Caputo V, Termine A, et al. Investigation of Genetic Variations of IL6 and IL6R as Potential Prognostic and Pharmacogenetics Biomarkers: Implications for COVID-19 and Neuroinflammatory Disorders. *Life* (Basel, Switzerland). 2020;10(12):351. DOI:10.3390/life10120351.