

УДК 000.00:111.11 615.065



Модель прогнозирования риска развития лекарственного поражения печени на фоне терапии ремдесивиром: обсервационное проспективное открытое контролируемое исследование

Ю.В. Шевчук^{1,2}, А.В. Крюков^{1,2}, И.И. Темирбулатов², И.В. Сычев³, К.Б. Мирзаев², Н.П. Денисенко², Ш.П. Абдуллаев², С.Н. Тучкова², В.И. Вечорко^{1,2}, О.В. Аверков¹, Д.А. Сычев²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», 111539, Россия, г. Москва ул. Вешняковская, д. 23

² Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123242, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», 430005, Россия г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

E-mail: ju-viktorovna@yandex.ru

Получена 20.02.2023

После рецензирования 25.07.2023

Принята к печати 08.08.2023

Ремдесивир является препаратом, широко используемым для этиотропной терапии COVID-19. Согласно данным ряда исследований, частота развития нежелательных реакций при терапии ремдесивиром достигает 66%, при этом наиболее частой из них является повышение показателей печеночных проб.

Цель. Изучение влияния клинико-демографических и фармакогенетических факторов на развитие лекарственного поражения печени при терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В исследование было включено 100 госпитализированных пациентов, получавших лечение препаратом ремдесивир. Пациенты были разделены на две группы: группа 1 ($n=32$), у которой на фоне терапии ремдесивиром развилось повышение уровня печеночных трансаминаз; группа 2 (контроль, $n=68$), у которых не было выявлено развития упомянутой нежелательной реакции. Пациентам обеих групп было проведено фармакогенетическое исследование, а также был проведен ретроспективный анализ историй болезни. На основании полученных данных изучена ассоциация клинических, лабораторных, фармакологических и фармакогенетических показателей с развитием лекарственного поражения печени при терапии ремдесивиром.

Результаты. В группе пациентов с развитием лекарственного поражения печени достоверно чаще, чем в группе контроля, встречались лица с высоким индексом массы тела ($30,7 \pm 4,2$ кг/м² в группе 1 против $27,3 \pm 5,5$ кг/м² в группе 2, $p=0,003$), имеющие сахарный диабет в анамнезе (отношение шансов (ОШ)=2,647, 95% доверительный интервал (ДИ)=1,092–6,414, $\chi^2=4,785$, $p=0,029$), более высокий уровень ферритина в крови ($724,03 \pm 432,27$ и $553,19 \pm 358,48$ мг/моль соответственно, $p=0,040$), получавшие терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ОШ=5,440, 95% ДИ=2,160–13,699, $\chi^2=14,027$, $p=0,000$), статинами (ОШ=3,148, 95% ДИ=1,307–7,581, $\chi^2=6,795$, $p=0,009$), а также являющиеся гетерозиготой по полиморфному маркеру *rs776746* гена *CYP3A5* (ОШ=3,961, 95% ДИ=1,343–11,686, $\chi^2=6,772$, $p=0,009$).

Заключение. Высокий индекс массы тела, сахарный диабет в анамнезе, высокий уровень ферритина в крови, сопутствующая терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и статинами, а также носительство генотипа AG по полиморфному маркеру *rs776746* гена *CYP3A5* повышают вероятность развития лекарственного поражения печени при терапии ремдесивиром. В связи с этим, необходимо учитывать эти факторы при назначении терапии ремдесивиром, проводить более тщательный мониторинг клинических и лабораторных показателей поражения печени и разрабатывать персонализированные подходы к лечению пациентов с COVID-19.

Для цитирования: Ю.В. Шевчук, А.В. Крюков, И.И. Темирбулатов, И.В. Сычев, К.Б. Мирзаев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, С.Н. Тучкова, В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Д.А. Сычев. Модель прогнозирования риска развития лекарственного поражения печени на фоне терапии ремдесивиром: обсервационное проспективное открытое контролируемое исследование. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3): 228–239. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-228-239

© Ю.В. Шевчук, А.В. Крюков, И.И. Темирбулатов, И.В. Сычев, К.Б. Мирзаев, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, С.Н. Тучкова, В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Д.А. Сычев, 2023

For citation: Yu.V. Shevchuk, A.V. Kryukov, I.I. Temirbulatov, I.V. Sychev, K.B. Mirzaev, N.P. Denisenko, Sh.P. Abdullaev, S.N. Tuchkova, V.I. Vechorko, O.V. Averkova, D.A. Sychev. Model for predicting risk of developing drug-induced liver injury during remdesivir therapy: observational prospective open case-control study. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(3):228–239. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-228-239

Ключевые слова: COVID-19; ремдесивир; гепатотоксичность; нежелательные реакции; предикторы нежелательных реакций; фармакогенетическое исследование; клиническое исследование

Список сокращений: CES1 – карбоксиэстераза 1; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; иАПФ – ингибиторы АПФ; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИМТ – индекс массы тела; ЛПП – лекарственное поражение печени; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; НР – нежелательная реакция; МКБ – Международная классификация болезней; ПЦР – полимеразная цепная реакция; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Model for predicting risk of developing drug-induced liver injury during remdesivir therapy: observational prospective open case-control study

Yu.V. Shevchuk^{1,2}, A.V. Kryukov^{1,2}, I.I. Temirbulatov², I.V. Sychev³, K.B. Mirzaev², N.P. Denisenko², Sh.P. Abdullaev², S.N. Tchkova², V.I. Vechorko^{1,2}, O.V. Averkov¹, D.A. Sychev²

¹ Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov, 23, Veshnyakovskaya Str., Moscow, Russia, 111539

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russia, 125993

³ National Research Ogarev Mordovia State University, 68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

E-mail: ju-viktorovna@yandex.ru

Received 20 Feb 2023

After peer review 25 July 2023

Accepted 08 Aug 2023

Remdesivir is a drug widely used for the etiotropic treatment of COVID-19. According to a number of studies, the incidence of adverse reactions during remdesivir therapy reaches 66%, with the most common is an increase in liver function tests.

The aim of the work was to study the influence of clinical, demographic and pharmacogenetic factors on the development of drug-induced liver damage during remdesivir therapy in COVID-19 patients.

Materials and methods. The study comprised 100 hospitalized patients treated with remdesivir. The patients were divided into two groups: group 1 ($n=32$) – remdesivir therapy, developed an increase in the level of liver transaminases; group 2 (control, $n=68$) – did not develop this adverse reaction. The patients in both groups underwent a pharmacogenetic study, and a retrospective analysis of medical records was performed. Based on the data obtained, the association of clinical, laboratory, pharmacological and pharmacogenetic parameters with the development of drug-induced liver damage during remdesivir therapy was studied.

Results. In the group of patients with the development of drug-induced liver damage, people with a high body mass index were significantly more likely than in the control group (30.7 ± 4.2 kg/m² in group 1 vs. 27.3 ± 5.5 kg/m² in group 2, $p=0.003$), with a history of diabetes mellitus (odds ratio (OR)=2.647, 95% confidence interval (CI)=1.092–6.414, $\chi^2=4.785$, $p=0.029$), with higher levels of ferritin in the blood (724.03 ± 432.27 and 553.19 ± 358.48 mg/mol, respectively, $p=0.040$), receiving therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors (OR=5.440, 95% CI=2.160–13.699, $\chi^2=14.027$, $p=0.000$), statins (OR=3.148, 95% CI=1.307–7.581, $\chi^2=6.795$, $p=0.009$), and also being heterozygous for the polymorphic marker *rs776746* of the *CYP3A5* gene (OR=3.961, 95% CI=1.343–11.686, $\chi^2=6.772$, $p=0.009$).

Conclusion. A high body mass index, a history of diabetes mellitus, high levels of ferritin in the blood, concomitant therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins, as well as a carriage of the AG genotype for the polymorphic marker *rs776746* of the *CYP3A5* gene increase the likelihood of developing drug-induced liver damage during remdesivir therapy. In this regard, it is necessary to consider these factors when prescribing remdesivir therapy, conduct a more careful monitoring of clinical and laboratory indicators of liver damage, and develop personalized approaches to the treatment of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19; remdesivir; hepatotoxicity; adverse reactions; predictors of adverse reactions; pharmacogenetic study; clinical trial

Abbreviations: CES1 – carboxyl esterase 1; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; ACEI – angiotensin-converting-enzyme; angiotensin-converting-enzyme inhibitors – ACE inhibitors; IL-6 – interleukin-6; BMI – body mass index; DILI – drug-induced liver injury; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; ICD – International Classification of Diseases; AR – adverse reaction; PCR – polymerase chain reaction; GFR – glomerular filtration rate.

ВВЕДЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19 возникла необходимость поиска более эффективных противовирусных препаратов. Ремдесивир –

противовирусный препарат, одобренный для лечения легкой и средней степени тяжести коронавирусной инфекции. Ремдесивир стал широко применяться в клинической практике, при этом

данные о его безопасности, фармакокинетических свойствах и лекарственном взаимодействии при лечении COVID-19 немногочисленны.

Имеются исследования, посвященные развитию нежелательных реакций (НР) при терапии ремдесивиром. Так, в ретроспективном обсервационном исследовании, проведенном с использованием данных Системы сообщений о неблагоприятных событиях FDA (FAERS), были проанализированы сообщения о НР при использовании ремдесивира за период с 2019 по 2021 год. В результате было определено, что одной из наиболее часто встречающихся НР оказалось повышение показателей печеночных проб, частота развития которых составила 14,28% [1]. В другом ретроспективном исследовании, проведенном с сентября 2020 по февраль 2021 года, также было выявлено, что наиболее часто встречающейся НР было повышение показателей печеночных проб, частота развития которых составила 12,9% [2].

Широкая распространенность лекарственного поражения печени (ЛПП) при терапии ремдесивиром указывает на необходимость в дальнейшем проводить изучение его безопасности, а также разрабатывать методы персонализированного подхода при его назначении пациентам.

Ремдесивир является пролекарством. Имеются данные, что его метаболизм на 80% происходит под действием карбоксилэстеразы 1 (CES1), являющейся его основным метаболическим ферментом, а также на 10% катепсином А и на 10% CYP3A [3, 4]. В связи с этим полиморфизм генов, кодирующих данные ферменты, может влиять на фармакокинетику самого ремдесивира.

На долю цитохрома P450 семейства 3 подсемейства А (CYP3A) приходится около 30% от общего содержания ферментов CYP450 в печени человека (ферменты CYP3A участвуют в метаболизме примерно 50% лекарственных препаратов) [5, 6]. По данным ресурса PharmGKB [7], некоторые препараты метаболизируются с участием CES1. Эти два фактора указывают на то, что при терапии ремдесивиром необходимо учитывать как генетические особенности пациентов, так и сопутствующую лекарственную терапию.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние клинικο-демографических и фармакогенетических факторов на развитие лекарственного поражения печени при терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Авторами выполнено проспективное обсервационное открытое исследование типа «случай-контроль». В исследование были включены мужчины и женщины ($n=100$) в возрасте от 18 лет и старше, госпитализированные с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (U07.1; U07.2 по МКБ), соответствующие критериям

включения и не соответствующие критериям невключения.

Исследование проводили на базе Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (U07.1; U07.2 по МКБ); подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; длительность госпитализации >48 ч; использование ремдесивира в качестве этиотропной терапии.

Критерии невключения: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 30 мл/мин/1,73 м²; беременность; период грудного вскармливания; повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше 5 верхних границ нормы; тяжёлая печёночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью).

Этическая экспертиза

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 15 от 16.10.21). От всех пациентов или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Продолжительность исследования

Исследование проводили с ноября 2021 по февраль 2022 года.

В исследование было включено 100 госпитализированных пациентов. Возраст всех пациентов составил от 44 до 96 лет (средний возраст – $73,0 \pm 12,5$ года). Из них 31 (31%) мужчина, средний возраст которых составил $72,91 \pm 12,62$ года и 69 (69%) женщин, средний возраст которых составил $73,0 \pm 12,5$ года.

Методология исследования

Ремдесивир использовали в стандартной дозе: 200 мг в/в в первые сутки, затем – 100 мг 1 р/сут в течение 5–10 дней. Исследователь не мог влиять на выбор противовирусного препарата и длительность терапии.

В дальнейшем, с учетом цели исследования, пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (основная группа, $n=32$), у пациентов которой на фоне терапии ремдесивиром возникло повышение уровня трансаминаз, из них 19 (59%) женщин, средний возраст которых составил $68,6 \pm 12,2$ лет, а также 13 (41%) мужчин, средний возраст – $68,5 \pm 12,3$ лет; 2 группа (группа контроля, $n=68$), у пациентов которой не возникло ЛПП на фоне терапии ремдесивиром, из них 50 (74%) женщин со средним возрастом $75,1 \pm 12,2$ лет и 18 (26%) мужчин со средним возрастом $75,0 \pm 12,4$ лет.

На основании проведенного ретроспективного анализа историй болезней установлено, что указанные группы были сопоставимы по гендерной принадлежности, данным анамнеза – времени начала заболевания, результатам объективного осмотра, тяжести состояния, сопутствующим заболеваниям, лабораторным показателям, таким как общий анализ крови, биохимический анализ крови, включающий в себя определение уровней общего билирубина, глюкозы, креатинина, лактатдегидрогеназы и показателей синдрома системной воспалительной реакции: С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина и интерлейкина-6. Также изучаемые группы были сопоставимы по степени поражения легких согласно данным компьютерной томографии органов грудной клетки и по продолжительности госпитализации. При этом, группы различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню ферритина и D-димера в крови.

Молекулярно-генетическое исследование

У пациентов был произведен забор 10 мл венозной крови с помощью вакуумной системы Vacuette® (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Цельную кровь и выделенную ДНК хранили при -80°C и транспортировали при -20°C . Генотипирование проводили на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Россия). Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществляли с помощью набора реагентов S-Corb для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрацию экстрагированной ДНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 («Thermo Fisher Scientific», США). Определение носительства однонуклеотидного полиморфизма С>Т гена *CYP3A4*22* (*rs35599367*) проводили методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 («BioRad», США) с использованием коммерческого набора «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и «TaqMan Universal Master Mix II» («Applied Biosystems», США). Носительство полиморфного маркера А>G гена *CYP3A5*3* (*rs776746*) определяли с помощью коммерческого набора реагентов (ООО «Синтол», Россия). Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводили методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 («BioRad», США). Носительство полиморфного маркера *rs2244613* (А>С) гена *CES1* выявляли методом ПЦР в режиме реального времени с помощью наборов реагентов «ГенТест *CES1*» (ООО «Номотек», Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США).

Статистическая обработка

При статистической обработке полученных результатов использовали стандартный пакет прикладных программ StatSoft Statistica 10.0 («StatSoft», США). Для оценки нормальности распределения количественных данных использовали графический (гистограмма частот) и расчетный методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитывая нормальность распределения количественных данных, они были выражены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для анализа межгрупповых различий количественных признаков использовали *t*-тест Стьюдента.

Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений (*n*) и процентов (%). Для выявления межгрупповых различий частот качественных параметров и оценки их статистической значимости использовали тест χ^2 (хи-квадрат Пирсона). При малом числе наблюдений рассчитывали точный тест Фишера. Для оценки корреляции между изучаемыми параметрами рассчитывалось отношение шансов (ОШ) развития события с 95% доверительным интервалом (ДИ). Также был проведен многофакторный регрессионный анализ для выявления предикторов, связанных с развитием ЛПП на фоне терапии препаратом ремдесивир. Распределение частот генотипов всех изученных полиморфных маркеров соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Значимость выявленных различий и корреляций во всех видах анализа считали на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гендерно-возрастная характеристика

Анализ демографических данных показал, что возраст пациентов между изучаемыми группами статистически значимо различался ($p=0,015$). В группе пациентов с ЛПП средний возраст составил $68,6 \pm 12,2$ лет относительно пациентов группы контроля, средний возраст которых составил $75,1 \pm 12,2$ лет. При этом группы были сопоставимы по гендерной принадлежности ($\chi^2=2,038$, $p=0,153$).

Клинические характеристики

При проведении анализа клинических характеристик было выявлено, что высокий ИМТ в группе с ЛПП ($30,7 \pm 4,2$ кг/м²) против группы контроля ($27,3 \pm 5,5$ кг/м²) статистически значимо повышал вероятность развития ЛПП при терапии ремдесивиром ($p=0,003$). Наличие у пациента сахарного диабета также повышало вероятность развития ЛПП (табл. 1).

Анализ лабораторных данных до начала терапии ремдесивиром показал, что группы были сопоставимы по показателям общего и биохимического анализов крови, при этом отмечена статистически значимая разница в уровнях ферритина и D-димера. Уровень D-димера был в 2 раза выше в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 1 – Сравнение клинических характеристик

Характеристики		Количество пациентов, <i>n</i>		<i>p</i> , χ^2	ОШ (95% ДИ)
		Основная группа (группа 1), <i>n</i> =32	Группа контроля (группа 2), <i>n</i> =68		
Возраст, лет		68,6±12,2	75,1±12,2	0,015 –	–
Индекс массы тела, кг/м ²		30,7±4,2	27,3±5,5	0,003 –	–
Нежелательные реакции в анамнезе		8	15	0,744 0,106	1,178 (0,440–3,152)
Тяжесть состояния	Средняя	22	43	0,793* –	–
	Тяжелая	6	13		
	Крайне тяжелая	4	12		
Коморбидность		28	61	0,742 0,108	0,803 (0,217–2,96)
Сердечно-сосудистые заболевания		26	59	0,471 0,519	0,661 (0,213–2,049)
Ишемическая болезнь сердца		11	30	0,355 0,854	0,663 (0,277–1,588)
Хроническая сердечная недостаточность		4	13	0,411* –	0,663 (0,180–2,026)
Артериальная гипертензия		28	58	0,767 0,088	1,207 (0,348–4,188)
Сахарный диабет		15	17	0,029** 4,785	2,647 (1,092–6,414)
Хроническая болезнь почек		0	14	0,006* –	–
Активный рак (диагностированный менее, чем за 6 мес до включения в исследование)		0	8	0,043* –	–
Энцефалопатия		17	44	0,268 1,227	0,618 (0,263–1,452)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; *p* – уровень значимости; χ^2 – критерий согласия Пирсона.
* Значение *p* было сопоставим с точным критерием Фишера. ** Различия статистически значимы.

Таблица 2 – Сравнение лабораторных данных основной и контрольной группы

Показатели общего и биохимического анализов крови	Основная группа (группа 1), <i>n</i> =32	Группа контроля (группа 2), <i>n</i> =68	<i>p</i>
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	6,7±3,8	7,1±3,6	0,652
Абсолютное количество нейтрофилов, 10 ⁹ /л	5,2±3,3	6,9±12,0	0,417
Абсолютное количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	1,0±0,5	1,1±0,8	0,686
Аланиновая трансаминаза, МЕ/л	33,7±20,4	35,7±38,8	0,791
Аспарагиновая трансаминаза, МЕ/л	49,7±22,5	46,1±31,6	0,564
Коэффициент де Ритиса	1,7±0,9	1,8±0,9	0,848
Глюкоза, ммоль/л	7,5±3,8	7,4±3,3	0,851
Креатинин, мкмоль/л	94,4±16,0	99,3±38,8	0,497
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	432,0±179,3	402,0±180,3	0,438
Ферритин, мг/моль	724,0±432,2	553,1±358,5	0,040**
Интерлейкин-6, пг/мл	159,3±329,9	100,6±208,1	0,282
Прокальцитонин, нг/мл	0,2±0,2	1,6±7,0	0,323
С-реактивный белок, мг/л	108,4±75,3	100,5±79,3	0,640
D-димер, нг/мл	1124,9±1109,0	2225,5±2429,5	0,016**

Примечание: *p* – уровень значимости. ** Различия статистически значимы.

Таблица 3 – Сравнение патогенетической лекарственной терапии пациентов с COVID-19

Препараты	Количество пациентов, <i>n</i>		<i>p</i> , χ^2	ОШ (95% ДИ)
	Основная группа (группа 1), <i>n</i> =32	Группа контроля (группа 2), <i>n</i> =68		
Глюкокортикостероиды	8	15	0,744 0,106	1,178 (0,440–3,152)
Ингибиторы янус-киназ	30	52	0,036** 4,402	4,615 (0,992–21,467)
Ингибиторы интерлейкина	32	59	0,031** 4,654	–
Повторное введение ингибиторов интерлейкина	9	15	0,508 0,439	1,383 (0,529–3,613)
Эноксапарин натрия	30	64	0,942 0,005	0,938 (0,163–5,405)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; *p* – уровень значимости; χ^2 – критерий согласия Пирсона.

** Различия статистически значимы.

Таблица 4 – Сравнение лекарственной терапии сопутствующих заболеваний

Препараты	Количество пациентов, <i>n</i>		<i>p</i> , χ^2	ОШ (95% ДИ)
	Основная группа (группа 1), <i>n</i> =32	Группа контроля (группа 2), <i>n</i> =68		
Антибактериальные препараты	14	36	0,391 0,735	0,691 (0,297–1,610)
Противогрибковые препараты (азолы)	2	2	0,431* –	2,200 (0,296–16,369)
Статины	17	18	0,009** 6,795	3,148 (1,307–7,581)
Бета-блокаторы	9	29	0,163 1,948	0,526 (0,212–1,305)
Блокаторы кальциевых каналов	7	21	0,349 0,876	0,627 (0,234–1,675)
Ингибиторы АПФ	18	13	0,000** 14,027	5,440 (2,160–13,699)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны)	2	13	0,093* –	0,282 0,060–1,334
Диуретики	11	23	0,957 0,003	1,025 (0,423–2,485)
Нестероидные противовоспалительные средства	8	23	0,373 0,792	0,652 (0,254–1,678)
Антипсихотики	4	11	0,631* –	0,740 (0,216–2,534)
Прокинетики	3	12	0,280* –	0,483 (0,126–1,848)
Ингибиторы протонной помпы	31	67	0,581 0,304	0,463 (0,028–7,642)
Бигуаниды	3	2	0,168* –	3,414 (0,541–21,532)
Салицилаты	3	5	0,728* –	1,303 (0,292–5,827)

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; *p* – уровень значимости; χ^2 – критерий согласия Пирсона. * *p* соответствует точному критерию Фишера. ** Различия статистически значимы.

Таблица 5 – Генетические данные

Ген	Генотип	Количество пациентов, <i>n</i>		<i>p</i> , χ^2	ОШ (95% ДИ)
		Основная группа (группа 1), <i>n</i> =32	Группа контроля (группа 2), <i>n</i> =68		
CYP3A5 (rs776746) A>G	AA	22	61	0,009** 6,772	0,252 (0,086–0,745)
	AG	10	7	0,009** 6,772	3,961 (1,343–11,686)
	GG	0	0	–	–
CYP3A4 (rs35599367) C>T	CC	31	65	0,759 0,094	1,431 (0,143–14,317)
	CT	1	3	0,759* –	0,699 (0,070–6,994)
	TT	0	0	–	–
CES1 (rs2244613) A>C	AA	25	43	0,136 2,217	2,076 (0,785–5,490)
	AC	4	21	0,048* –	0,320 (0,100–1,027)
	CC	3	4	0,523* –	1,655 (0,348–7,876)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; *p* – уровень значимости; χ^2 – критерий согласия Пирсона.
* *p* соответствует точному критерию Фишера. ** Различия статистически значимы.

Таблица 6 – Прогноз риска лекарственного поражения печени на фоне терапии ремдесивиром

Параметр	Коэффициент регрессии, $B \pm SE$	95% ДИ	ОШ	<i>p</i>
Перехват	–7,195±1,782	[–10,688; –3,702]	–	<0,001
Индекс массы тела	0,183±0,055	[0,075; 0,29]	1,2 [1,08; 1,34]	<0,001
Ингибиторы АПФ	2,215±0,577	[1,083; 3,346]	9,16 [2,95; 28,39]	<0,001
CYP3A5 AG	1,567±0,662	[0,269; 2,864]	4,79 [1,31; 17,54]	0,018

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; *p* – уровень значимости.

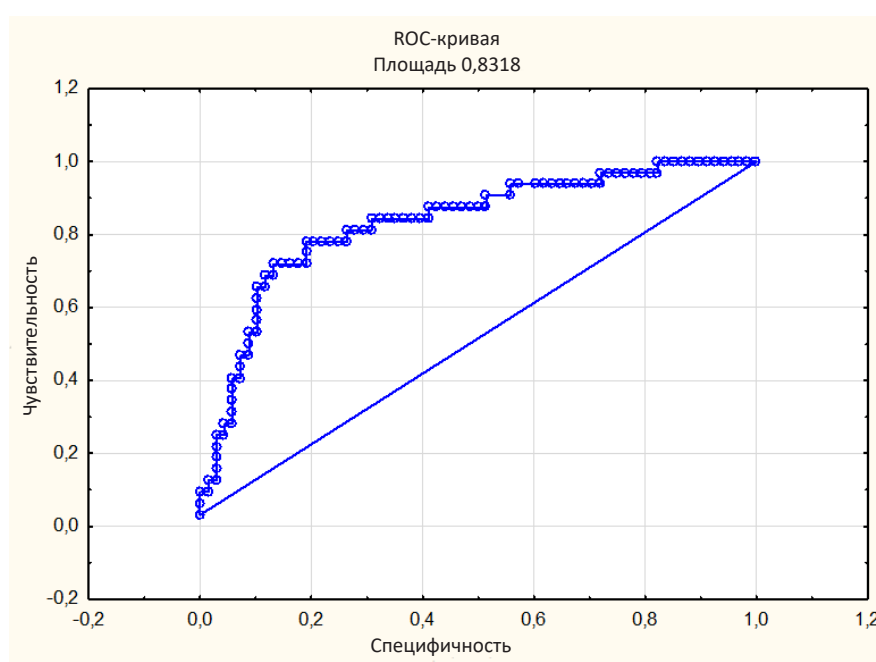


Рисунок 1 – ROC-кривая логистической регрессионной модели

Лекарственная терапия

При анализе патогенетической лекарственной терапии COVID-19 было выявлено, что совместное назначение ингибиторов интерлейкина достоверно повышало вероятность ЛПП, однако в 1 группе количество пациентов, которые применяли ингибиторы интерлейкина, соответствовало 100%, что требует дальнейшего изучения влияния патогенетической лекарственной терапии COVID-19 на развитие ЛПП при терапии ремдесивиром на большей выборке. Нами выявлены статистически значимые различия в изучаемых группах при совместной терапии ингибиторами янускиназа, однако ОШ (95% ДИ) не достигло уровня статистической значимости (табл. 3).

Анализ лекарственной терапии, применяемой для лечения сопутствующих заболеваний, показал, что совместное применение препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины), а также группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) достоверно повышали шанс развития ЛПП при терапии ремдесивиром (вероятность повышалась в среднем в 3,14 и 5,44 раз соответственно; табл. 4).

Генетические данные

Пациенты, являющиеся гетерозиготой по полиморфному маркеру *rs776746* гена *CYP3A5*, статистически значимо имели вероятность возникновения у них ЛПП при терапии ремдесивиром в среднем в 3,96 раз больше, в то время как носители «дикого» генотипа достоверно реже оказывались в группе пациентов с ЛПП (табл. 5).

Клинические исходы

Средняя продолжительность госпитализации в 1 группе составила $12,5 \pm 6,9$ койко-дней, во 2 группе – $13,0 \pm 10,9$ койко-дней. Статистически значимой разницы в продолжительности госпитализации у изучаемых групп не было ($p=0,813$).

Многофакторный логистический регрессионный анализ

В результате многофакторного логистического регрессионного моделирования получена ROC-кривая прогноза риска развития ЛПП на фоне терапии ремдесивиром (Рис. 1, табл. 6). Моделирование выполняли с пошаговым исключением на основании статистики Хи-квадрат Вальда. Полученная модель обобщала 38,9% дисперсии прогнозируемого исхода и позволила сделать прогноз риска развития ЛПП у пациентов, получавших ремдесивир, с точностью 83,2%. При этом прогноз полностью соответствовал фактическим данным (Тест Хосмера-Лемешова, $p=0,831$).

Было выявлено, что избыточный ИМТ повышал риск развития ЛПП на фоне терапии ремдесивиром в среднем на 20% на каждую единицу показателя ($p < 0,001$).

Сопутствующий прием препаратов из группы ингибиторов АПФ повышал риск развития ЛПП на фоне терапии ремдесивиром в среднем в 9,16 раз ($p < 0,001$).

Носительство генотипа AG по полиморфному маркеру *rs776746* гена *CYP3A5* повышал риск развития ЛПП на фоне терапии ремдесивиром в среднем в 4,79 раз относительно других генотипов ($p=0,018$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно различным исследованиям, распространенность НР при терапии ремдесивиром составляет от 12¹ до 66% [8]. При этом одной из наиболее распространенных НР является увеличение активности АЛТ и АСТ, что свидетельствует о поражении печени. В литературе сообщалось о более серьезных и потенциально фатальных побочных эффектах, включая брадикардию и почечную недостаточность [9, 10]. Поэтому возникает необходимость разработки персонализированного подхода для своевременного прогнозирования развития осложнений при использовании ремдесивира для лечения пациентов с COVID-19. Имеющиеся научные работы в этой области немногочисленны.

По данным клинических рекомендаций, предрасполагающими факторами к развитию идиосинкразического ЛПП являются: возраст, пол, беременность, истощение, ожирение и сахарный диабет, а также ЛПП в анамнезе².

В одном из обсервационных исследований не было выявлено значимой связи между возрастом и возникновением НР при терапии COVID-19 [11]. В нашем исследовании мы обнаружили, что пациенты, у которых возникло ЛПП, в среднем имели более молодой возраст по сравнению с группой, в которой у пациентов не развилась данной НР. При этом нами не было выявлено влияния половой принадлежности на повышение риска развития ЛПП.

В проведенном нами исследовании была выявлена связь развития ЛПП при терапии ремдесивиром с повышением ИМТ и наличием сахарного диабета. При этом увеличение ИМТ на каждую единицу показателя повышало риск развития ЛПП в среднем на 20%.

Течение COVID-19 ассоциировано с активно происходящими процессами воспаления [12]. Как известно, факторы, вызывающие воспаление, в частности, ИЛ-6, снижают активность и экспрессию ферментов системы цитохрома P450 в печени [13, 14], что может повысить риск возникновения НР при фармакотерапии COVID-19.

¹ U.S. Food and Drug Administration. Gilead Sciences, Inc. VEKLURY® (remdesivir) for injection, for intravenous use. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214787Orig1s010Lbl.pdf

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых, 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/747_1?ysclid=lm9n3chyjg835121911

Имеется предположение, что ключевым патогенетическим молекулярным шагом течения COVID-19 является атака на гемоглобин, приводящая к диссоциации порфиринов и железа и высвобождению последнего в кровотоке. Таким образом, гемоглобин теряет способность связываться с кислородом и препятствует его доставке к основным органам, что сопровождается быстрым развитием полиорганной недостаточности. Кроме того, свободное железо, попавшее в кровоток, может привести к перегрузке, вызывающей окислительное повреждение легких и других органов. Перегрузка железом также может привести к воспалению и иммунной дисфункции. В пользу этого говорит повышенная концентрация ферритина в крови больных COVID-19. Высокая нагрузка железом приводит к повышению вязкости крови с рецидивирующими и диффузными макро- и микроциркуляторными тромбозами [15]. Учитывая этот факт, выявленный нами более высокий уровень ферритина у группы с ЛПП может свидетельствовать о возможной связи уровня ферритина с риском развития ЛПП при терапии ремдесивиром. Нами также выявлена тенденция к более высокому уровню ИЛ-6 у пациентов с ЛПП, однако она не достигла статистически значимой разницы.

Согласно данным клинических рекомендаций по ЛПП у взрослых, к препаратам, имеющим риск ЛПП, относятся: антибактериальные, противогрибковые препараты системного действия (азолы), статины, НПВП, ацетилсалициловая кислота, антигипертензивные средства, иАПФ и блокаторы кальциевых каналов³. При этом клинических исследований лекарственного взаимодействия ремдесивира не зафиксировано⁴.

По данным других исследований, самой распространенной НР при применении ингибиторов интерлейкинов было поражение печени, проявляющееся повышением активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), с частотой встречаемости от 3,7 до 35,8% [16–23]. В исследовании STOP-COVID [24] было выявлено, что при терапии ингибиторами янус-киназ с наибольшей частотой наблюдалось повышение печеночных ферментов (4,2%).

В связи с этим, при совместном назначении ремдесивира с данными препаратами, теоретически повышается риск токсического действия на печень. Мы выявили, что совместная терапия иАПФ, статинами и ингибиторами интерлейкина повышает риск развития ЛПП. При терапии иАПФ этот риск повышается в среднем в 9,16 раз. Нами также выявлены статистически значимые различия в изучаемых группах по совместной терапии ингибиторами янус-киназ с повышением вероятности возникновения ЛПП при совместной терапии

данной группой препаратов, однако ОШ (95% ДИ) не достигло уровня статистической значимости.

Ремдесивир подвергается интенсивному метаболизму с образованием GS-443902, фармакологически активного аналога нуклеозида трифосфата. Ремдесивир первоначально подвергается гидролизу эстеразами, образуя промежуточный метаболит GS-704277. Карбоксилэстераза 1 и катепсин А ответственны за 80 и 10% метаболизма ремдесивира соответственно, а CYP3A отвечает за оставшиеся 10%. Фосфорамидатное расщепление GS-704277 и дальнейшее фосфорилирование полученного нуклеозидного аналога монофосфата приводит к образованию GS-443902. Дефосфорилирование всех фосфорилированных метаболитов может привести к образованию аналога нуклеозида GS-441524 [25].

CYP3A5*3, определяемая интронным вариантом (NM_000777.5: c.219-237A>G; rs776746), связана с плохим метаболизмом (исторически также известна как неэкспрессорный фенотип) [5]. В результате проведенного исследования выявлено, что носительство генотипа AG по полиморфному маркеру rs776746 гена CYP3A5 связано с повышением риска развития ЛПП при терапии ремдесивиром в среднем в 4,79 раз относительно других генотипов.

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования были: небольшой объем выборки, по этой причине некоторые возможные клинически значимые ассоциации между факторами не могли быть доказаны статистическими методами; ограниченное число генов-кандидатов и аллельных вариантов в анализе; ограниченный период наблюдения. По дизайну исследование соответствовало «случай-контроль», в связи с чем имеет присущие этому типу недостатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа взаимосвязи развития ЛПП при терапии ремдесивиром с гендерно-возрастными, клинико-анамнестическими, лабораторными показателями и сопутствующей лекарственной терапией показали, что высокий ИМТ, сахарный диабет в анамнезе, высокий уровень ферритина в крови, совместная терапия иАПФ и статинами, а также носительство генотипа AG по полиморфному маркеру rs776746 гена CYP3A5 достоверно чаще встречались у пациентов с ЛПП. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при назначении терапии ремдесивиром необходимо учитывать эти факторы для проведения более тщательного мониторинга клинических и лабораторных признаков поражения печени у этих групп пациентов, а в дальнейшем – проводить разработку персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов с COVID-19.

³ Там же.

⁴ U.S. Food and Drug Administration. Gilead Sciences, Inc. VEKLURY® (remdesivir) for injection, for intravenous use, 2022

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.В. Шевчук – идея и концепция исследования, проведение исследования, систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; А.В. Крюков – идея и разработка концепции рукописи, систематизация литературных данных, редактирование текста, формулировка выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; И.И. Темирбулатов – анализ и интерпретация данных литературы, участие в проведении исследования, анализ и обсуждение полученных результатов; И.В. Сычев – статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи, формулировка выводов; К.Б. Мирзаев – разработка концепции исследования, критический пересмотр содержания и результатов работы, редактирование текста рукописи; Н.П. Денисенко – анализ и интерпретация данных литературы, редактирование текста рукописи, участие в проведении исследования; Ш.П. Абдуллаев – анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; С.Н. Тучкова – лабораторная обработка материалов; В.И. Вечорко – критический пересмотр рукописи, утверждение окончательной версии разделов рукописи для публикации; О.В. Аверков – участие в разработке концепции рукописи, редактирование отдельных разделов рукописи; Д.А. Сычев – разработка концепции исследования, критический анализ полученных результатов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Alsuhaibani D.S., Edrees H.H., Alshammari T.M. The use and safety risk of repurposed drugs for COVID-19 patients: lessons learned utilizing the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System // Saudi Pharm J. – 2023. – Vol. 31, No. 7. – P. 1360–1366. DOI: 10.1016/j.jsps.2023.05.023
2. Pantazis N., Pechlivanidou E., Antoniadou A., Akinosoglou K., Kalomenidis I., Poulakou G., Milionis H., Panagopoulos P., Marangos M., Katsarolis I., Kazakou P., Dimakopoulou V., Chaliasou A.L., Rapti V., Christaki E., Lontos A., Petrakis V., Schinas G., Biros D., Rimpa M.C., Touloumi G. Remdesivir: Effectiveness and Safety in Hospitalized Patients with COVID-19 (ReEs-COVID-19)-Analysis of Data from Daily Practice // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11, No. 8. – Art. ID: 1998. DOI: 10.3390/microorganisms11081998
3. Deb S., Reeves A.A., Hopefl R., Bejusca R. ADME and Pharmacokinetic Properties of Remdesivir: Its Drug Interaction Potential // Pharmaceuticals (Basel). – 2021. – Vol. 14, No. 7. – Art. ID: 655. DOI: 10.3390/ph14070655
4. Zhang Q., Melchert P.W., Markowitz J.S. In vitro evaluation of the impact of Covid-19 therapeutic agents on the hydrolysis of the antiviral prodrug remdesivir // Chem Biol Interact. – 2022. – Vol. 365. – Art. ID: 110097. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110097
5. Pratt V.M., Cavallari L.H., Fulmer M.L., Gaedigk A., Hachad H., Ji Y., Kalman L.V., Ly R.C., Moyer A.M., Scott S.A., van Schaik R.H.N., Whirl-Carrillo M., Weck K.E. CYP3A4 and CYP3A5 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase // J Mol Diagn. – 2023. – Vol. 25, No. 9. – P. 619–629. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2023.06.008
6. Flockhart D.A., Thacker D., McDonald C., Desta Z. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Division of Clinical Pharmacology, Indiana University School of Medicine (Updated 2021). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>.
7. Whirl-Carrillo M., Huddart R., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C.F., Whaley R., Klein T.E. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine // Clin Pharmacol Ther. – 2021. – Vol. 110, No. 3. – P. 563–572. DOI: 10.1002/cpt.2350
8. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y., Fu S., Gao L., Cheng Z., Lu Q., Hu Y., Luo G., Wang K., Lu Y., Li H., Wang S., Ruan S., Yang C., Mei C., Wang Y., Ding D., Wu F., Tang X., Ye X., Ye Y., Liu B., Yang J., Yin W., Wang A., Fan G., Zhou F., Liu Z., Gu X., Xu J., Shang L., Zhang Y., Cao L., Guo T., Wan Y., Qin H., Jiang Y., Jia T., Hayden F.G., Horby P.W., Cao B., Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // Lancet. – 2020. – Vol. 395, No. 10236. – P. 1569–1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
9. Touafchia A., Bagheri H., Carrié D., Durrieu G., Sommet A., Chouchana L., Montastruc F. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19). – P. a new safety concerns // Clin Microbiol Infect. – 2021. – Vol. 27, No. 5. – P. 791.e5–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.02.013
10. Gérard A.O., Laurain A., Fresse A., Parassol N., Muzzone M., Rocher F., Esnault V.L.M., Drici M.D. Remdesivir and Acute Renal Failure: A Potential Safety Signal

- From Disproportionality Analysis of the WHO Safety Database // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 109, No. 4. – P. 1021–1024. DOI: 10.1002/cpt.2145
11. Nazir N., Chopra D., Bhandari B., Sidhu J.K. Adverse Drug Reactions in Corona Virus Disease Patients Admitted to Intensive Care Unit: An Observational Study // *Curr Drug Saf.* – 2023. – Vol. 18, No. 2. – P. 202–206. DOI: 10.2174/1574886317666220513095618
 12. Merad M., Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19 // *Science.* – 2022. – Vol. 375, No. 6585. – P. 1122–1127. DOI: 10.1126/science.abm8108
 13. Stavropoulou E., Pircalabioru G.G., Bezirtzoglou E. The Role of Cytochromes P450 in Infection // *Front Immunol.* 2018. – Vol. 9. – Art. ID: 89. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00089
 14. Morgan E.T. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics // *Clin Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 85, No. 4. – P. 434–438. DOI: 10.1038/clpt.2008.302
 15. Habib H.M., Ibrahim S., Zaim A., Ibrahim W.H. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators // *Biomed Pharmacother.* – 2021. – Vol. 136. – Art. ID: 111228. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111228
 16. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S., Horick N.K., Healy B.C., Shah R., Bensaci A.M., Woolley A.E., Nikiforow S., Lin N., Sagar M., Schrager H., Huckins D.S., Axelrod M., Pincus M.D., Fleisher J., Sacks C.A., Dougan M., North C.M., Halvorsen Y.D., Thurber T.K., Dagher Z., Scherer A., Wallwork R.S., Kim A.Y., Schoenfeld S., Sen P., Neilan T.G., Perugino C.A., Unizony S.H., Collier D.S., Matza M.A., Vinh J.M., Bowman K.A., Meyerowitz E., Zafar A., Drobni Z.D., Bolster M.B., Kohler M., D'Silva K.M., Dau J., Lockwood M.M., Cubbison C., Weber B.N., Mansour M.K; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383, No. 24. – P. 2333–2344. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
 17. Perrone F., Piccirillo M.C., Ascierto PA., Salvarani C., Parrella R., Marata A.M., Popoli P., Ferraris L., Marrocco-Trischitta M.M., Ripamonti D., Binda F., Bonfanti P., Squillace N., Castelli F., Muesan M.L., Lichtner M., Calzetti C., Salerno N.D., Atripaldi L., Cascella M., Costantini M., Dolci G., Facciolo N.C., Franza F., Massari M., Montesarchio V., Mussini C., Negri E.A., Botti G., Cardone C., Gargiulo P., Gravina A., Schettino C., Arenare L., Chiodini P., Gallo C.; TOCIVID-19 investigators, Italy. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial // *J Transl Med.* – 2020. – Vol. 18, No. 1. – Art. ID: 405. DOI: 10.1186/s12967-020-02573-9
 18. Lescure F.X., Honda H., Fowler R.A., Lazar J.S., Shi G., Wung P., Patel N., Hagino O.; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9, No. 5. – P. 522–532. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0
 19. Hermine O., Mariette X., Porcher R., Resche-Rigon M., Tharaux P.L., Ravaud P.; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of interleukin-6 receptor antagonists in critically ill adult patients with COVID-19 pneumonia: two randomised controlled trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60, No. 2. – Art. ID: 2102523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2021
 20. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., Oltolini C., Castiglioni B., Tassan Din C., Boffini N., Tomelleri A., Farina N., Ruggeri A., Rovere-Querini P., Di Lucca G., Martinenghi S., Scotti R., Tresoldi M., Ciceri F., Landoni G., Zangrillo A., Scarpellini P., Dagna L. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol. 2, No. 6. – P. e325–e331. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
 21. Kyriazopoulou E., Poulakou G., Milionis H., Metallidis S., Adamis G., Tsiakos K., Fragkou A., Rapti A., Damoulari C., Fantoni M., Kalomenidis I., Chrysos G., Angheben A., Kainis I., Alexiou Z., Castelli F., Serino FS., Tsilika M., Bakakos P., Nicastrì E., Tzavara V., Kostis E., Dagna L., Koufargyris P., Dimakou K., Savvanis S., Tzatzagou G., Chini M., Cavalli G., Bassetti M., Katrini K., Kotsis V., Tsoukalas G., Selmi C., Bliziotis I., Samarkos M., Doumas M., Ktena S., Masgala A., Papanikolaou I., Kosmidou M., Myrodis DM., Argyraki A., Cardellino CS., Koliakou K., Katsigianni E.I., Rapti V., Giannitsioti E., Cingolani A., Micha S., Akinosoglou K., Liatsis-Douvitsas O., Symbardi S., Gatselis N., Mouktaroudi M., Ippolito G., Florou E., Kotsaki A., Netea M.G., Eugen-Olsen J., Kyprianou M., Panagopoulos P., Dalekos G.N., Giamarellos-Bourboulis E.J. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial // *Nat Med.* – 2021. – Vol. 27, No. 10. – P. 1752–1760. DOI: 10.1038/s41591-021-01499-z
 22. Huet T., Beaussier H., Voisin O., Jouvesshomme S., Dauriat G., Lazareth I., Sacco E., Naccache J.M., Bézie Y., Laplanche S., Le Berre A., Le Pavée J., Salmeron S., Emmerich J., Mourad J.J., Chatellier G., Hayem G. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – Vol. 2, No. 7. – P. e393–e400. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
 23. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protchenko D.N., Mazurov V.I., Musaev G.H., Moiseeva O.M., Pasechnik E.S., Popov V.V., Smolyarchuk E.A., Gordeev I.G., Gilyarov M.Y., Fomina D.S., Seleznev A.I., Linkova Y.N., Dokukina E.A., Ereemeeva A.V., Pukhtinskaya P.S., Morozova M.A., Zinkina-Orikhan A.V., Lutskii A.A. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study // *Inflamm Res.* – 2021. – Vol. 70, No. 10–12. – P. 1233–1246. DOI: 10.1007/s00011-021-01507-5
 24. Jorgensen S.C.J., Tse C.L.Y., Burry L., Dresser L.D. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19 // *Pharmacotherapy.* – 2020. – Vol. 40, No. 8. – P. 843–856. DOI: 10.1002/phar.2438
 25. Blair H.A. Remdesivir: A Review in COVID-19 // *Drugs.* – 2023. – Vol. 83, No. 13. – P. 1215–1237. DOI: 10.1007/s40265-023-01926-0

АВТОРЫ

Шевчук Юлия Викторовна – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ». ORCID ID: 0000-0003-2289-1900. E-mail: ju-viktorovna@yandex.ru

Крюков Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ». ORCID ID: 0000-0001-7903-2977. E-mail: alex.kryukov90@yandex.ru

Темирбулатов Ильяс Ильдарович – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833. E-mail: temirbulatov.ilyas@gmail.com

Сычев Иван Витальевич – аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-0227-2651. E-mail: sychev_iv@bk.ru

Мирзаев Карин Бадавиевич – доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994. E-mail: karin05doc@yandex.ru

Денисенко Наталья Павловна – кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ молекулярной и персонализированной медицины, заведующий отделением персонализированной

медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941. E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – кандидат биологических наук, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499. E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Тучкова Светлана Николаевна – младший научный сотрудник НИИ МПМ РМАНПО Минздрава России. E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

Вечорко Валерий Иванович – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ», профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3568-5065. E-mail: gkb15@zdrav.mos.ru

Аверков Олег Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ». ORCID ID: 0000-0002-3010-755X. E-mail: oleg.averkov@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com