

Оценка ассоциации полиморфизмов CES1 (rs2244613) с безопасностью применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19

И.И. Темирбулатов^{1,2✉}, temirbulatov.ilyas@gmail.com, А.В. Крюков^{1,2}, К.Б. Мирзаев¹, Н.П. Денисенко¹, Ш.П. Абдуллаев¹, А.А. Качанова¹, Ж.А. Созаева¹, А.С. Жирякова¹, Ю.В. Шевчук¹, В.И. Вечорко², О.В. Аверков², Д.А. Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 12

² Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

Резюме

Введение. Вспышка новой инфекции COVID-19 стала настоящим вызовом для всего общества, и в первую очередь для системы здравоохранения. Разработка новых препаратов – сложный и долгий процесс. В начале пандемии это побудило к интенсивному изучению уже известных лекарств для терапии. Ремдесивир первоначально исследовался для лечения вируса Эбола. После начала пандемии COVID-19 была показана его *in vitro* активность против SARS-CoV-2. Последовавшие затем клинические исследования показали эффективность ремдесивира в сокращении времени до выздоровления.

Цель. Оценить влияние носительства полиморфных аллелей CES1 (A > C, rs2244613) на профиль безопасности при терапии ремдесивиром.

Материалы и методы. В исследование были включены 154 пациента, госпитализированных с коронавирусной инфекцией. Все пациенты получали ремдесивир в качестве этиотропной терапии в стандартном режиме: 200 мг в первые сутки, затем 100 мг раз в сутки в течение 5–10 дней. Во время наблюдения отмечались клинические и лабораторные признаки нежелательных побочных явлений. Каждому пациенту был произведен забор венозной крови для проведения фармакогенетического исследования. Генотипирование проводилось с помощью методики полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистический анализ результатов проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23.0.

Результаты. Не было выявлено достоверных ассоциаций носительства различных вариантов CES1 с частотой нежелательных реакций (брадикардии, тошнота, рвота) и лабораторными маркерами нежелательных явлений (уровни АЛТ, АСТ, креатинина).

Выводы. В нашем исследовании не было обнаружено ассоциации носительства полиморфизмов гена CES1 с параметрами безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования возможностей персонализации терапии COVID-19 с помощью фармакогенетического тестирования.

Ключевые слова: ремдесивир, фармакогенетика, полиморфизмы, персонализация, COVID-19, CES, противовирусные

Благодарности. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках 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).

Для цитирования: Темирбулатов И.И., Крюков А.В., Мирзаев К.Б., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Качанова А.А., Созаева Ж.А., Жирякова А.С., Шевчук Ю.В., Вечорко В.И., Аверков О.В., Сычев Д.А. Оценка ассоциации полиморфизмов CES1 (rs2244613) с безопасностью применения ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(23):304–309. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-304-309>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the association of CES1 (rs2244613) polymorphisms with the safety of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19

Ilyas I. Temirbulatov^{1,2✉}, temirbulatov.ilyas@gmail.com, Alexander V. Kryukov^{1,2}, Karin B. Mirzaev¹, Natalia P. Denisenco¹, Sherzod P. Abdullaev¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Anastasia A. Kachanova¹, Anna S. Zhiryakova¹, Yuliya V. Shevchuk¹, Valery I. Vechorko², Oleg V. Averkov², Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia

Abstract

Introduction. An outbreak of novel COVID-19 infection has become a real challenge for the entire human society, and first of all for the healthcare services. The development of new drugs is a complex and lengthy process. At the beginning of the pandemic, it forced an intensive study of well-known drugs for the therapy. Remdesivir was first investigated as a potential treatment for

Ebola virus. After beginning of the COVID-19 pandemic, in vitro evaluations demonstrated its activity against SARS-CoV-2. Subsequent clinical studies showed the efficacy of remdesivir in shortening the time to recovery.

Aim. To evaluate the effect of the carriage of polymorphic alleles of the *CES1* gene (A > C, rs2244613) on the safety profile of remdesivir therapy.

Materials and methods. A total of 154 patients hospitalized with coronavirus infection were included in the study. All patients received remdesivir as etiotropic therapy in the standard regimen: 200 mg on the first day followed by 100 mg daily for 5-10 days. In the course of observations, clinical and laboratory signs of adverse events were reported. Venous blood samples were collected from each patient for pharmacogenetic studies. Genotyping was performed using the real-time polymerase chain reaction technique. Statistical analysis: data were analysed by using IBM SPSS Statistics, Version 23.0.

Results. There were no significant associations of carriage of various *CES1* variants with the frequency of adverse reactions (bradycardia, nausea, vomiting) and laboratory markers of adverse events (ALT, AST, creatinine levels).

Conclusion. In our study, no association was found between the carriage of *CES1* gene polymorphisms and the safety parameters of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. Further research into the possibilities of personalizing COVID-19 therapy through pharmacogenetic testing is needed.

Keywords: remdesivir, pharmacogenetics, polymorphisms, personalization, COVID-19, *CES*, antiviral

Acknowledgments. This study was conducted with financial support from the Ministry of Health of the Russian Federation as part of the government assignment – Development of a Clinical Decision Support System for Adverse Drug Reaction Predictions in Patients with COVID-19 Based on Pharmacogenetic Testing (EGISU NIOKTR No. 122021800321-2).

For citation: Temirbulatov I.I., Kryukov A.V., Mirzaev K.B., Denisenko N.P., Abdullaev S.P., Sozaeva Z.A., Kachanova A.A., Zhiryakova A.S., Shevchuk Y.V., Vechorko V.I., Averkov O.V., Sychev D.A. Evaluation of the association of *CES1* (rs2244613) polymorphisms with the safety of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):304–309. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-304-309>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы являются важными патогенами человека и животных [1]. В конце 2019 г. в г. Ухань китайской провинции Хубей был обнаружен новый коронавирус, вызвавший вспышку пневмоний. Вирус быстро распространялся, что привело к эпидемии по всему Китаю, за которым последовал рост случаев в других странах по всему миру. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения назвала болезнь COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019 г.). Вирус, вызывающий COVID-19, был обозначен как SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Related Coronavirus 2 – вирус, вызывающий тяжелый респираторный синдром 2)¹.

Вспышка новой инфекции стала настоящим вызовом для всего общества, и в первую очередь для системы здравоохранения [2, 3]. Разработка новых препаратов – сложный и долгий процесс. В начале пандемии это побудило к интенсивному изучению уже известных лекарств для терапии COVID-19 [4, 5].

Ремдесивир первоначально исследовался для лечения вируса Эболы [6]. После начала пандемии COVID-19 была показана его *in vitro* активность против SARS-CoV-2 [7]. Последовавшие затем клинические исследования показали эффективность ремдесивира в сокращении времени до выздоровления [8]. После этого в октябре 2020 г. FDA одобрило ремдесивир для лечения COVID-19. Однако дальнейшие исследования не показали влияния ремдесивира на твердые конечные точки у госпитализированных

пациентов. Исследование SOLIDARITY, проходившее под эгидой ВОЗ и включавшее 5 451 пациента, не показало влияния на снижение смертности и потребности в ИВЛ при монотерапии ремдесивиром [9].

Согласно отчету Европейского медицинского агентства ремдесивир на 80% метаболизируется карбоксиэстеразами (*CES1* и 2)². *CES1* является важным ферментом печени, который участвует в метаболизме лекарственных средств, таких как дабигатран и клопидогрел. До 85% пролекарства клопидогрела, поступающего в организм, быстро гидролизуются в неактивные метаболиты под действием *CES1*, и только 15% клопидогрела могут оказывать лекарственное действие. Варианты гена *CES1* ассоциируются с повышением уровня активного метаболита клопидогрела и лучшим терапевтическим ответом [10]. В метаанализе 10 исследований (n = 2 777) было показано, что пациенты, несущие по крайней мере один аллель *CES1* rs2244613 G, имели сниженную минимальную концентрацию дабигатрана и более низкий риск кровотечения по сравнению с лицами, не являющимися носителями, т. е. с генотипом T/T [11].

Целью нашего исследования было оценить влияние носительства полиморфных вариантов гена *CES* и безопасность терапии ремдесивиром.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Городской клинической больницы №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы и было одобрено локальным

¹ World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.

² European Medicines Agency Summary on Compassionate Use of Remdesivir. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf.

этическим комитетом ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России (Протокол №15 от 16.10.21 г.).

Критерием включения были установленный диагноз коронавирусной инфекции (U07.1; U07.2 по МКБ) и использование ремдесивира в качестве этиотропной терапии, а также подписанное добровольное информированное согласие. Критериями исключения были противопоказания к назначению ремдесивира: СКФ меньше 30 мл/мин/1,73 м², беременность, период грудного вскармливания, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) свыше пяти верхних границ нормы, тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд – Пью). Ремдесивир использовался в стандартной дозировке: 200 мг в/в в первые сутки, затем 100 мг раз в сутки в течение 5–10 дней. Исследователь не мог влиять на выбор противовирусного препарата и длительность терапии. 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. Оно проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО. 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 NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). Носительство полиморфного маркера rs2244613 гена *CES1* выявлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов «ГенТест *CES1*» (ООО «Номотек», Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Гомо- (CC) и гетерозиготные (AC) носители полиморфного варианта *CES1* (rs2244613) были объединены в одну группу. Расчет равновесия Харди – Вайнберга проводился с помощью онлайн-инструмента OEGE, применяемый метод – точный критерий Фишера. При наблюдении за пациентами отмечались побочные эффекты терапии (брадикардии, тошнота, рвота, диарея) и изменения различных клинико-лабораторных характеристик (ЧСС, уровней АЛТ, АСТ, интерлейкина-6, ферритина, Д-димера). Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS Statistics 22.0. Для сравнения количественных признаков использовался тест Манна – Уитни. Сравнение категориальных переменных проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 154 пациентов, включенных в исследование, 108 были носителями аллельного варианта AA, 34 – гетерозиготами AC и 12 – носителями варианта CC. Распределение аллелей значимо отличалось от равновесия Харди – Вайнберга ($p = 0,002$). Из *табл. 1* следует, что частота

побочных явлений не отличалась между носителями различных вариантов гена *CES1*. Исходные показатели не различались между двумя исследуемыми группами (*табл. 2*). При сравнении различных клинических и лабораторных параметров после терапии ремдесивиром (*табл. 3*) также не было обнаружено значимой разницы между носителями дикого варианта AA и носителями полиморфных вариантов AC и CC.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частые побочные эффекты терапии ремдесивиром включают тошноту, рвоту, диарею и повышение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ [12–19]. Сообщалось о более серьезных и потенциально фатальных побочных эффектах, включая брадикардию и почечную недостаточность [20–28]. В настоящее время нет

● **Таблица 1.** Влияние полиморфных вариантов *CES1* (A > C, rs2244613) на частоту нежелательных явлений при приеме ремдесивира

● **Table 1.** Effect of polymorphic variants of the *CES1* gene (A > C, rs2244613) on the frequency of adverse events during remdesivir therapy

Нежелательные явления	CES1 (A > C, rs2244613)				p	ОШ	(95% ДИ)
	AA (n = 108)		AC + CC (n = 46)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Брадикардия	40	37	13	28,3	0,294	1,49	0,704–3,165
Тошнота	3	2,8	1	2.2	1	1,28	0,13–12,69
Рвота	1	0,9	0	0	1		
Диарея	7	6,5	5	10,9	0,344	0,568	0,171–1,894
ТЭЛА	25	23,1	11	23,9	0,918	0,958	0,426–2,158

● **Таблица 2.** Клинико-лабораторные параметры пациентов до начала терапии ремдесивиром в зависимости от носительства вариантов *CES1* (A > C, rs2244613)

● **Table 2.** Clinical and laboratory parameters of the patients prior to starting remdesivir therapy depending on the carriage of *CES1* variants (A > C, rs2244613)

Клинико-лабораторные параметры	CES1 (A > C, rs2244613)				p
	AA (n = 108)		AC + CC (n = 46)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
АЛТ (ЕД/л)	26	17–40	26	16–45	0,757
АСТ (ЕД/л)	42	32–57	39	26–52	0,174
Интерлейкин-6 (пг/мл)	43	17–118	57	28–126	0,230
Ферритин (мг/моль)	614	374–757	602	265–765	0,847
Д-димер (нг/мл)	1 088	480–1 686	1 172	595–1 868	0,505
ЧСС (уд/мин)	86	78–94	84	78–90	0,478
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,5	4,8–9,3	6,5	4,5–9,2	0,754
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2	0,7–1,6	1	0,8–1,2	0,801

● **Таблица 3.** Влияние полиморфных вариантов *CES1* на различные клинические и лабораторные параметры пациентов после терапии ремдесивиром

● **Table 3.** Effect of *CES1* polymorphic variants on different clinical and laboratory parameters of the patients after remdesivir therapy

Клинические и лабораторные параметры	CES1 (A > C, rs2244613)				p
	AA (n = 108)		AC + CC (n = 46)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
АЛТ (ЕД/л)	43	29–74	39	25–67	0,537
АСТ (ЕД/л)	41	28–58	37	29–50	0,449
Интерлейкин-6 (пг/мл)	90	17–285	78	16–254	0,635
Ферритин (мг/моль)	677	450–1 009	767	319–1 157	0,865
Д-димер (нг/мл)	1 303	483–2 219	1 487	811–2 588	0,375
ЧСС (уд/мин)	64	59–70	65	60–70	0,347
Дельта ЧСС	24	15–31	20	12–26	0,109
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	8,1	6–12	9	5,7–13	0,698
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1,1	0,7–1,6	1	0,6–1,4	0,481

клинических данных о влиянии вариантов *CES1* на эффективность и безопасность терапии ремдесивиром, но в литературе отмечается возможность межлекарственных взаимодействий, опосредованных ингибированием *CES1* [29]. Также в *in vitro* исследовании ремдесивира

отмечалось уменьшение общего клиренса и повышение AUC у варианта G143E *CES1* [30]. Этот же вариант гена ассоциировался с повышением концентрации клопидогрела у пациентов с ИБС [11]. В нашем исследовании не было выявлено ассоциации носительства полиморфизмов *CES1* с параметрами безопасности ремдесивира, несмотря на большую роль эстераз в метаболизме препарата. Следует отметить, что помимо *CES1* к эстеразам также относятся *CES2*, не изученный в нашем исследовании. При этом для молнупиравира, другого противовирусного препарата, применяемого для лечения COVID-19 и также метаболизируемого карбоксиэстеразами, показано, что *in vitro* гидролиз препарата коррелировал с уровнем *CES2*, но не *CES1*. Также отмечается, что гидролиз молнупиравира ингибировался ремдесивиром [31]. Это косвенно может свидетельствовать о важной роли именно *CES2* в метаболизме ремдесивира.

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании не было обнаружено ассоциаций носительства полиморфизмов гена *CES1* с параметрами безопасности ремдесивира у госпитализированных пациентов с COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования возможностей персонализации терапии COVID-19 с помощью фармакогенетического тестирования.

Поступила / Received 05.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2022
Принята в печать / Accepted 28.10.2022

Список литературы / References

- Cui J., Li F., Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–192. <https://doi.org/10.1038/S41579-018-0118-9>.
- Onyeaka H., Anumudu C.K., Al-Sharif Z.T., Egele-Godswill E., Mbaegbu P. COVID-19 pandemic: A review of the global lockdown and its far-reaching effects. *Sci Prog.* 2021;104(2):368504211019854. <https://doi.org/10.1177/00368504211019854>.
- Khan M., Adil S.F., Alkhatthab H.Z., Tahir M.N., Saif S., Khan M. et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 2021;26(1):39. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26010039>.
- Rehman S.U., Rehman S.U., Yoo H.H. COVID-19 challenges and its therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112015. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112015>.
- Singh S.P., Pritam M., Pandey B., Yadav T.P. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2021;93(1):275–299. <https://doi.org/10.1002/jmv.26254>.
- Siegel D., Hui H.C., Doerffler E., Clarke M.O., Chun K., Zhang L. 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. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01594>.
- Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020;30(3):269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
- Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Kalil A.C. et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
- Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.-M., Preziosi M.-P., Sathiyamoorthy V., Abdool Karim Q. et al. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497–511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>.
- Lewis J.P., Horenstein R.B., Ryan K., O'Connell J.R., Gibson Q., Mitchell B.D. et al. The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(1):1–8. <https://doi.org/10.1097/FPC.0B013E32835AA8A2>.
- Li H., Zhang Z., Weng H., Qiu Y., Zubiaur P., Zhang Y. et al. Association between *CES1* rs2244613 and the pharmacokinetics and safety of dabigatran: Meta-analysis and quantitative trait loci analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.959916>.
- Elsawah H.K., Elsokary M.A., Abdallah M.S., ElShafie A.H. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021;31(4):e2187. <https://doi.org/10.1002/RMV.2187>.
- Ader F., Bouscambert-Duchamp M., Hites M., Peiffer-Smadja N., Poissy J., Belhadi D. 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.* 2022;22(2):209–221. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0).
- Kalligeros M., Shehadeh F., Mylona E., Wands J.R., Mylonakis E. Poster Abstracts. *Hepatology.* 2021;74(Suppl. 1):157–1288. <https://doi.org/10.1002/hep.32188>.
- Tuteja S., Yu Z., Wilson O., Chen H.C., Wendt F., Chung C.P. et al. Pharmacogenetic variants and risk of remdesivir-associated liver enzyme elevations in Million Veteran Program participants hospitalized with COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2022;15(8):1880–1886. <https://doi.org/10.1111/CTS.13313>.
- Aleem A., Mahadevaiah G., Shariff N., Kothadia J.P. Hepatic manifestations of COVID-19 and effect of remdesivir on liver function in patients with COVID-19 illness. *Journal List.* <https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1885289>.
- Sabers A.J., Williams A.L., Farley T.M. Use of remdesivir in the presence of elevated LFTs for the treatment of severe COVID-19 infection. *BMJ Case Reports CP.* 2020;13(10):e239210. <https://doi.org/10.1136/BCR-2020-239210>.
- Zhai G., Li M., Wang Y., Wu J. Drug-Induced Liver Disturbance During the Treatment of COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;12:2149. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.719308/BIBTEX>.
- Li Y., Cai H., Rajabalee N., Au X., Friedenberg F., Wallach S. S1027 Hepatotoxicity of Remdesivir for COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(1):523–523. <https://doi.org/10.14309/01.AIG.0000706156.26271.8A>.
- Touafchia A., Bagheri H., Carrié D., Durrieu G., Sommet A., Chouchana L. et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19):

- a new safety concerns. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(5):791.e5–791.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.013>.
21. Attene E., Albani S., Maraolo A.E., Mollica M., de Rosa A., Pisapia R. et al. Remdesivir-Induced Bradycardia in COVID-19: A Single Center Prospective Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(7):672–674. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.009811>.
 22. Kumar S., Arcuri C., Chaudhuri S., Gupta R., Aseri M., Barve P. et al. Remdesivir therapy associated with Bradycardia in SARS-CoV2. *Clin Cardiol.* 2021;44(9):1190–1191. <https://doi.org/10.1002/CLC.23700>.
 23. Gubitosa J.C., Kakar P., Gerula C., Nossa H., Finkel D., Wong K. et al. Marked Sinus Bradycardia Associated With Remdesivir in COVID-19: A Case and Literature Review. *JACC Case Rep.* 2020;2(14):2260–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.08.025>.
 24. Ching P.R., Lee C. Remdesivir-associated bradycardia. *BMJ Case Rep.* 2021;14(9):e245289. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-245289>.
 25. Chow E.J., Maust B., Kazmier K.M., Stokes C. Sinus Bradycardia in a Pediatric Patient Treated With Remdesivir for Acute Coronavirus Disease 2019: A Case Report and a Review of the Literature. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(9):926–929. <https://doi.org/10.1093/jpids/piab029>.
 26. Gérard A.O., Laurain A., Fresse A., Parassol N., Muzzzone M., Rocher F. et al. Remdesivir and Acute Renal Failure: A Potential Safety Signal From Disproportionality Analysis of the WHO Safety Database. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):1021–1024. <https://doi.org/10.1002/cpt.2145>.
 27. Ertuğlu L.A., Kanbay A., Afşar B., Elşürer Afşar R., Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk Toraks.* 2020;68(4):407–418. <https://doi.org/10.5578/TT.70010>.
 28. Gérard A.O., Laurain A., Fresse A., Parassol N., Muzzzone M., Rocher F. et al. Remdesivir and Acute Renal Failure: A Potential Safety Signal From Disproportionality Analysis of the WHO Safety Database. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):1021–1024. <https://doi.org/10.1002/CPT.2145>.
 29. Rezaee H., Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Entezari-Maleki T., Asvadi- Kermani T., Nouri-Vaskeh M. Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(1):e00705. <https://doi.org/10.1002/PRP.2705>.
 30. 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;365:110097. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110097>.
 31. Shen Y., Eades W., Liu W., Yan B. The COVID-19 Oral Drug Molnupiravir Is a CES2 Substrate: Potential Drug-Drug Interactions and Impact of CES2 Genetic Polymorphism In Vitro. *Drug Metab Dispos.* 2022;50(9):1151–1160. <https://doi.org/10.1124/dmd.122.000918>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Вечорко В.И., Аверков О.В.
 Концепция и дизайн исследования – Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Крюков А.В.
 Написание текста – Темирбулатов И.И., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П.
 Сбор и обработка материала – Качанова А.А., Созаева Ж.А., Жирякова А.С., Шевчук Ю.В.
 Обзор литературы – Темирбулатов И.И., Крюков А.В.
 Перевод на английский язык – Темирбулатов И.И.
 Анализ материала – Темирбулатов И.И., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П.
 Статистическая обработка – Темирбулатов И.И.
 Редактирование – Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Крюков А.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Вечорко В.И., Аверков О.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Valery I. Vechorko, Oleg V. Averkov
 Study concept and design – Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Alexander V. Kryukov
 Text development – Ilyas I. Temirbulatov, Natalia P. Denisenko, Sherzod P. Abdullaev
 Collection and processing of material – Anastasia A. Kachanova, Zhannet A. Sozaeva, Anna S. Zhiryakova, Yuliya V. Shevchuk
 Literature review – Ilyas I. Temirbulatov, Alexander V. Kryukov
 Translation into English – Ilyas I. Temirbulatov
 Material analysis – Ilyas I. Temirbulatov, Natalia P. Denisenko, Sherzod P. Abdullaev
 Statistical processing – Ilyas I. Temirbulatov
 Editing – Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Alexander V. Kryukov
 Approval of the final version of the article – Dmitry A. Sychev, Karin B. Mirzaev, Valery I. Vechorko, Oleg V. Averkov

Информация об авторах:

Темирбулатов Ильяс Ильдарович, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач – клинический фармаколог, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>; temirbulatov.ilyas@gmail.com

Крюков Александр Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением клинической фармакологии, врач – клинический фармаколог, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>; alex.kryukov90@yandex.ru

Мирзаев Карин Бадавинович, д.м.н., проректор по научной работе и инновациям, директор Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заместитель директора Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.б.н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; sherzodx5@gmail.com

Качанова Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>; aakachanova@yandex.ru

Созаева Жаннет Алимовна, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>; zhannet.sozaeva@yandex.ru

Жирякова Анна Сергеевна, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>; mya1017@yandex.ru

Шевчук Юлия Викторовна, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2289-1900>; juviktorovna@yandex.ru

Вечорко Валерий Иванович, д.м.н., главный врач, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>; vvechorko@yandex.ru

Аверков Олег Валерьевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>; oleg.averkov@gmail.com

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru

Information 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Clinical Pharmacologist, City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>; temirbulatov.ilyas@gmail.com

Alexander V. Kryukov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Clinical Pharmacologist, Head of the Department of Clinical Pharmacology, City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7903-2977>; alex.kryukov90@yandex.ru

Karin B. Mirzaev, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research and Innovation, Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.), 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Bio.), 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; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>; sherzodx5@gmail.com

Anastasia A. Kachanova, Junior Researcher, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>; aakachanova@yandex.ru

Zhannet A. Sozaeva, Junior Researcher, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>; zhannet.sozaeva@yandex.ru

Anna S. Zhiryakova, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4192-654X>; mya1017@yandex.ru

Yuliya V. Shevchuk, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2289-1900>; juviktorovna@yandex.ru

Valery I. Vechorko, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3568-5065>; vvechorko@yandex.ru

Oleg V. Averkov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Head of Regional Vascular Center, City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya St., Moscow, 111539, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3010-755X>; oleg.averkov@gmail.com

Dmitry A. Sychev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dimasychev@mail.ru