

УДК 615.065

***ФАВИПИРАВИР-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ:
ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ***

Темникова А.Д.

студентка,

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Минздрава России,

Россия, Омск

Ефременко Е.С.

профессор кафедры биохимии

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Минздрава России,

Россия, Омск

Аннотация. В статье представлена информация о строении, биотрансформации, эффектах действующего лекарственного вещества – фавипиравир - в различных фармакологических препаратах. Указаны основные механизмы нарушений метаболизма одного из важнейших азотсодержащих соединений организма человека – мочевой кислоты. Рассмотрены ключевые молекулы, участвующие в формировании побочных эффектов. Показана необходимость учета выявленных изменений биохимического состава крови при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, лечение, терапия, лекарства, фавипиравир, побочные эффекты, гиперурикемия, мочевая кислота.

***FAVIPIRAVIR-INDUCED HYPERURICEMIA:
PATHOBIOCHEMICAL MECHANISMS***

Temnikova A.D.

Student,

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

Omsk State Medical University,

Russia, Omsk.

Efremenko E.S.

Professor, Department of Biochemistry,

Omsk State Medical University,

Russia, Omsk.

Abstract. The article provides information on the structure, biotransformation, and effects of the active drug favipiravir in various pharmaceutical preparations. The main mechanisms of metabolic disorders of one of the most important nitrogen-containing compounds of the human body, uric acid, are indicated. The key molecules involved in the formation of side effects are considered. It is shown that it is necessary to take into account the revealed changes in the biochemical composition of blood during therapeutic and diagnostic measures.

Keywords: coronavirus, COVID-19, treatment, therapy, medications, favipiravir, side effects, hyperuricemia, uric acid.

Актуальность исследования определяется широким использованием препарата в лечении вирусных заболеваний. Биотрансформация указанного лекарственного соединения сопряжена с развитием нарушений биохимического состава крови, что может внести затруднения в лечебно-диагностический процесс.

В связи с этим, **целью исследования** явилось изучение механизмов формирования гиперурикемии при назначении пациентам противовирусных препаратов с действующим веществом – фавипиравир.

Материалы и методы. С использованием метода контент-анализа проведено рассмотрение сведений из публикаций баз данных e-library, PubMed, посвященных исследованию действия указанного лекарственного вещества.

Результаты и их обсуждение.

В свете недавней пандемии коронавирусной инфекции видится актуальным изучение аспектов влияния противовирусных средств на организм человека. Структурно Фавипиравир представляет собой лекарственный препарат, являющийся производным пиразинкарбоксамидов, аналогом пуриновых нуклеотидов. Был разработан в Японии компанией «Fujifilm Toyama Chemical» в 2002 году как препарат против гриппа. Во время пандемии коронавирусной инфекции фавипиравир применялся в ряде стран для лечения COVID-19.

Считается, что данный препарат является «пролекарством», то есть приобретает противовирусные свойства только после образования метаболита - фавипиравир-рибозилтрифосфата. Один из предложенных вероятных вариантов метаболизма фавипиравира сопряжен с действием двух ферментов: альдегидоксидаза и ксантиноксидаза. Однако, более доказанным вариантом считается биотрансформация препарата при участии фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (ГГ-ФРТФ). Фермент обеспечивает продукцию активной формы лекарственного препарата, т.е. 6-фтор-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид превращается в рибофуранозил-5'-трифосфат. Роль ГГ-ФРТФ подтверждена в исследованиях на животных (собаки), у которых при утрате активности энзима притивогриппозного действия не наблюдалось [5].

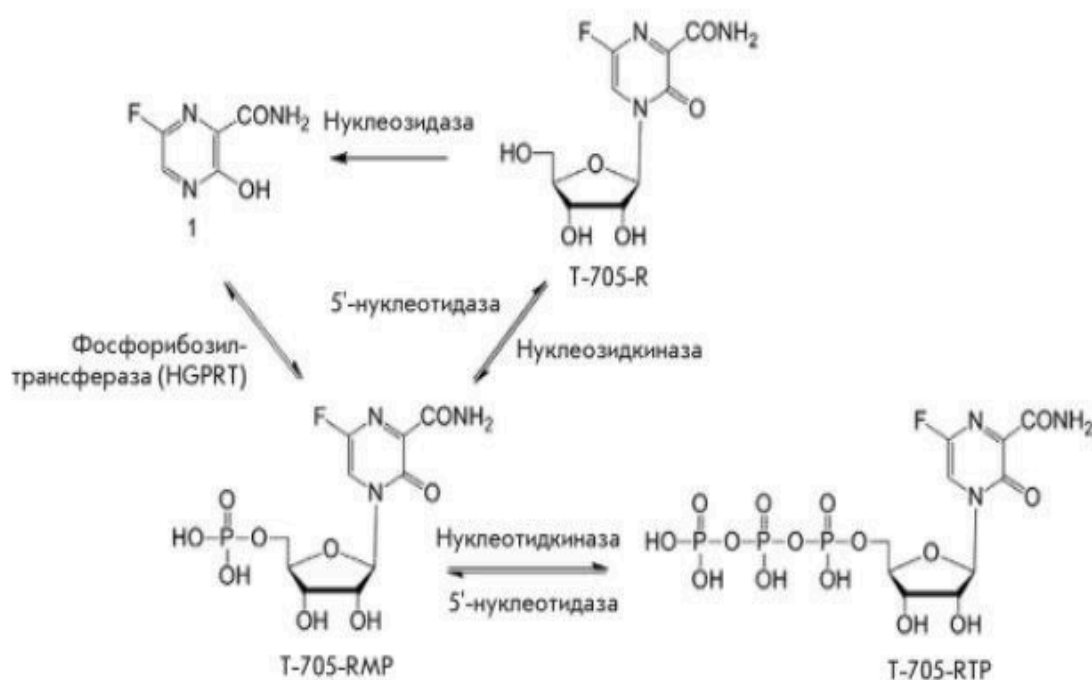


Рис. 1 Схема образования активной формы фавипиравира [2].

Согласно одной из версий, фавипиравир-рибозилтрифосфат является функциональным конкурентом аденозина и гуанозина, способен встраиваться в вирусную РНК и вызывать мутации. Активный метаболит распознается в качестве субстрата РНК-полимеразами вируса гриппа и ряда других вирусных агентов, взаимодействие происходит через консервативные полимеразные участки. Структурное сходство с гуанозинтрифосфатом (ГТФ) обуславливает возникновение конкурентного механизма ингибирования молекул РНК (рибонуклеиновая кислота) вируса, что приводит к летальному мутагенезу вируса в результате нарушения репликации вируса [4].

Другие исследователи считают, что данный препарат, включаясь в вирусную РНК, вызывает прекращение элонгации и выступает в качестве терминатора цепи [9].

Кроме того, считается возможным, что встраивание фавипиравира в синтезируемую цепь РНК происходит с нарушением уотсон-криковского спаривания и приводит к мутациям (транзициям), преимущественно двух типов: G→A и C→U [1].

В информации, представленной в инструкции к препарату, указывается, что наиболее частым типом изменения биохимического состава крови при терапии фавипиравиром является повышенный уровень мочевой кислоты – гиперурикемия. Показано, что в среднем, частота возникновения указанного нарушения обмена азотсодержащих соединений оставляет 40%.

Повышение уровня мочевой кислоты в условиях применения фавипиравира наблюдалось как в первой фазе его клинических испытаний (1800мг в первый день; 1200мг со второго по шестой день лечения), так в следующей фазе (1600 мг в первый день; 800 мг со второго по пятый день лечения). В связи с этим, терапевтические стратегии, сопряженные с применением высоких доз лекарства, подвергались серьезной критике.

Анализ данных литературных источников показал, что основной причиной фавипиравир-индуцированной гиперурикемии может считаться снижение экскреции метаболита в составе мочи. Поэтому, предполагается, что в развитие гиперурикемии при лечении фавипиравиром вовлечены следующие механизмы:

- 1) Нарушение (ингибирование) функционирования органических анионных транспортеров - 1, 3 (ОАТ 1, ОАТ 3).

В работе Otani N. et al. (2017) представлена информация о том, что указанные транспортные белки осуществляют на базолатеральной стороне клеток проксимальных почечных канальцев перенос мочевой кислоты [8]. Мочевая кислота, по данным проф. Титова В.Н. (2009), в крови на 98% представлена в виде натриевой соли (урат натрия). Указанные транспортные белки переносят мочевую кислоту из крови в клетку канальца, т.е. обеспечивает процесс секреции мочевой кислоты (солей мочевой кислоты - уратов) [3].

Фавипиравир и его неактивный метаболит вызывают блокированием работы анионных транспортеров, т.е. блокируют секрецию мочевой кислоты, что, в свою очередь, ведет к накоплению мочевой кислоты в крови.

2) Активация функционирования белка Урат-1.

Указанный белок, по данным Misawa et al. (2020), располагается на апикальной стороне клеток эпителия проксимальных почечных канальцев. Он обеспечивает реабсорбцию более 95% профильтрованной мочевой кислоты [6].

Неактивный метаболит фавипиравира активирует данный транспортер, что приводит к повышенному переносу уратов через цитоплазматическую мембрану в межклеточную среду, а затем в кровь, повышая уровень мочевой кислоты [7].

Выводы:

Ведущими патобиохимическими механизмами фавипиравир-индуцированной гиперурикемии являются:

- 1) нарушение процесса секреции мочевой кислоты в мочу за счет блокирования препаратом работы органических анионных транспортеров;
- 2) интенсификация процесса реабсорбции мочевой кислоты из первичной мочи за счет активации белка Урат-1.

Библиографический список:

- 1) Жирнов О.П., Чернышова А.И. Фавипиравир: скрытая опасность мутагенного действия // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2021. – Т. 98, № 2. – С. 213-220.
- 2) Константинова И.Д. Фавипиравир и его структурные аналоги: антивирусная активность, способы синтеза / И. Д. Константинова, В. Л. Андропова, И. В. Фатеев, Р. С. Есипов // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 16-38.

- 3) Титов В.Н. Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста (лекция) / В.Н. Титов, В.А. Дмитриев, Е.В. Ощепкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 1. – С. 23-35.
- 4) Jin Z., Smith L., Rajwanshi V., Kim B., Deval J. The ambiguous base-pairing and high substrate efficiency of T-705 (Favipiravir) Ribofuranosyl 5'-triphosphate towards influenza A virus polymerase // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (7). – P. e68347.
- 5) Naesens L., Guddat L., Keough D., van Kuilenburg A., Meijer J., Vande Voorde J., Balzarini J. Role of human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in activation of the antiviral agent T-705 (favipiravir) // Mol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 84 (4). – P. 615-629.
- 6) Misawa K., Hasegawa T., Mishima E., Jutabha P., Ouchi M., Kojima K., Kawai Y., Matsuo M., Anzai N., Nagasaki M. Contribution of Rare Variants of the *SLC22A12* Gene to the Missing Heritability of Serum Urate Levels // Genetics. – 2020. – Vol. 214 (4). – P. 1079-1090.
- 7) Mishima E., Anzai N., Miyazaki M., Abe T. Uric Acid Elevation by Favipiravir, an Antiviral Drug. Tohoku // J. Exp. Med. – 2020. – Vol. 251 (2). – P. 87-90.
- 8) Otani N., Ouchi M., Hayashi K., Jutabha P., Anzai N. Roles of organic anion transporters (OATs) in renal proximal tubules and their localization // Anat. Sci. Int. – 2017. – Vol. 92 (2). – P. 200-206.
- 9) Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections // Pharmacol. Ther. – 2020. – Vol. 209. – P. 107512.

Оригинальность 76%