

6. Интернет-аптека Магия. Режим доступа: <http://магия21.рф>.
7. Интернет-аптека Максавит. Режим доступа: <https://maksavit.ru>
8. Рейтинг аптечных сетей РФ по итогам I-III кв. 2019 г. [Электронный ресурс]. – Электронная база данных. - Режим доступа: https://alpharm.ru/sites/default/files/rejting_aptechnyh_setey_rf_po_itogam_i_iii_kv._2019_g.pdf.
9. Рыжкова М.В. Экономическое обоснование формата дискаунтер / М.В. Рыжкова, Чистякова Е.Ю., Дукельская Н.К. // Ремедиум. – 2013. – №2. – С.67-72.

УДК: 615.015.4

**Кузьмин Н.Ю., Бахтин В.М., Шутова Ж.В., Изможерова Н.В.
МЕТАБОЛИЗМ ЛЕФЛУНОМИДА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kuzmin N.Yu., Bakhtin V.M., Shutova Zh.V., Izmozherova N.V.
LEFLUNOMIDE METABOLISM IN HUMAN**

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: kolyakuzmin1999@mail.ru

Аннотация. В статье представлены известные метаболические пути лефлуномида на основе данных литературных источников, рассмотрена биохимическая трансформация до основного и побочных метаболитов, приведены уравнения реакций.

Annotation. The article deals the known metabolic pathways of leflunomide based on literature data, the biochemical transformation to the main and secondary metabolites was considered, reaction equations were given.

Ключевые слова: лефлуномид, метаболизм, метаболиты, выведение.

Key words: leflunomide, metabolism, metabolites, excretion.

Введение

Лефлуномид, созданный для лечения ревматоидного артрита, оказывает противовоспалительное и антидеструктивное действие и с успехом применяется на всех стадиях болезни как в качестве монотерапии, так и в комбинации с иммунобиологическими препаратами. В то же время особенности механизма действия лефлуномида создают предпосылки для применения его и при других ревматических заболеваниях, но такая перспективность препарата требует более

тщательного изучения его метаболических путей, возможных механизмов токсичности как препарата, так и его метаболитов.

Цель исследования – проанализировать пути метаболизма лефлуномида на основе данных литературы.

Материалы и методы исследования

Анализ данных литературных источников.

Результаты исследования и их обсуждение

Лефлуномид метаболизируется в один первичный фармакологически активный метаболит терифлуномид (A77 1726) (см. рис. 1) и многие второстепенные метаболиты, из которых только 4-трифторметиланилин (trifluoromethylalanine, TFMA) (см. рис. 2) поддается количественной оценке и встречается на низких уровнях в плазме некоторых пациентов [1].

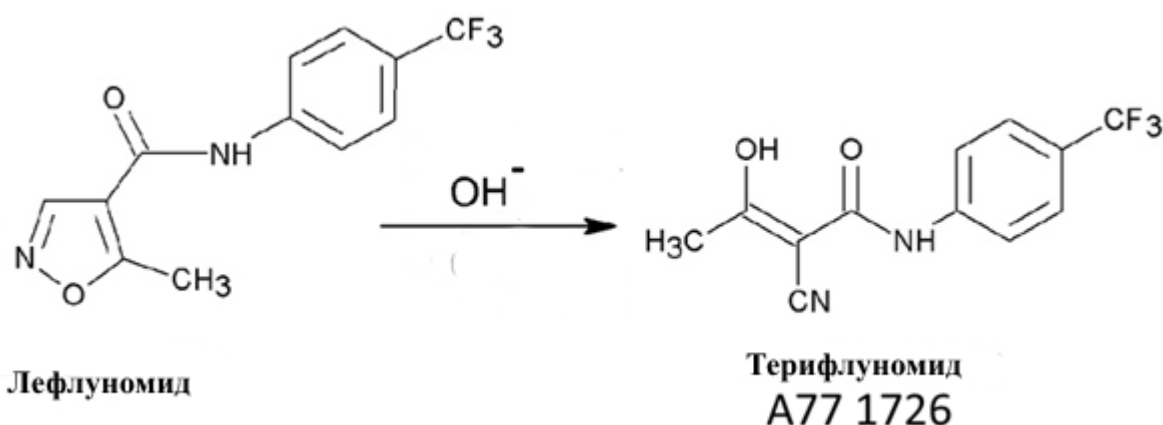


Рис. 1. Реакция превращения Лефлуномида в метаболит A77 1726 [4]

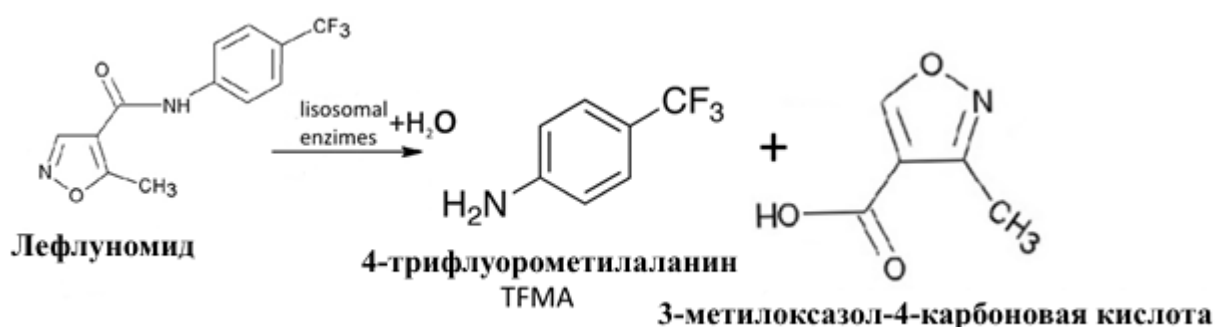


Рис.2. Реакция превращения Лефлуномида во вторичный метаболит TFMA и сопутствующий метаболит (3-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту) [3]

Исходное соединение редко выявляется в плазме. В настоящее время специфический сайт метаболизма лефлуномида неизвестен. Исследования *in vivo* и *in vitro* указывают на роль стенки желудочно-кишечного тракта и печени в метаболизме препарата. Не было идентифицировано специфического фермента основного пути метаболизма лефлуномида, однако некоторые печеночные цитозольные и микросомальные клеточные ферменты были рассмотрены как сайты метаболизма [3]. Реакция изомеризации лефлуномида в терифлуномид протекает также *in vitro* в щелочной среде [4, 5].

Показана возможная трансформация лефлуномида под воздействием цитохрома P450 (CYP). Неспецифические индукторы и субстраты изоформы CYP 2C9 влияют на метаболизм A77 1726, поэтому следует учитывать возможности лекарственного взаимодействия [2]. Метаболизм лефлуномида в микросомах был чувствителен к производному метилксантана фурафиллину, что предполагает участие изоформы цитохрома CYP 1A2 [4].

В литературе также имеются сведения относительно механизма раскрытия изоксазольного кольца лефлуномида при трансформации в A77 1726. Гомолог лефлуномида 3-метиллефлуномид, содержащий метильную группу в 3 положении изоксазольного кольца, был устойчив к раскрытию кольца в щелочной среде *in vitro*, в клетках крови и микросомах гепатоцитов [4]. В микросомах образовывались два моногидроксилированных метаболита лефлуномида, и в результате исследований было установлено, что метильные группы в 3 и 5 положениях кольца являются сайтами гидроксилирования [4]. Эти результаты показывают, что для раскрытия кольца углерод в третьем положении должен содержать водород, а не метильную группу.

Образование A771726 в микросомах печени человека или в условиях *in vitro* в реакции с рекомбинантным CYP 1A2 требовало восстановленной формы никотинамиддинуклеотидфосфата (NADPH/H⁺), и реакция значительно замедлялась кислородом или окисью углерода, что позволяет предположить, что раскрытие изоксазольного кольца катализируется Fe⁺²-содержащей формой CYP (CYP-Fe⁺²). Предложен механизм CYP-опосредованного процесса, в котором азот или кислород изоксазольного кольца координируется с восстановленной формой гема с последующим переносом заряда от CYP-Fe⁺² к связи C=N или депротонированием третьего углеродного атома, приводящем к разрыву связи N-O [4].

Лефлуномид имеет длительный период полувыведения (примерно 2 недели), концентрация в плазме достигает устойчивого состояния примерно через 20 недель. A77 1726 тесно связан с белками плазмы и его метаболизм не зависит от приема пищи, а требования к дозировке не зависят от возраста или пола [2].

Приблизительно 90% однократной дозы лефлуномида элиминируется из организма, причём 42% экстретируется с мочой в виде глюкуронидов лефлуномида и оксалатного производного A77 1726, а 48% выводится через кишечник главным образом в виде A77 1726. Элиминация может быть значительно увеличена при использовании угля или колестирамина за счёт снижения энтерогепатической циркуляции. [5].

Выводы:

1. Лефлуномид метаболизируется в организме до главного фармакологически активного соединения A77 1726 и ряда побочных веществ.
2. Не обнаружено специфической локализации реакций превращения лефлуномида в главный и побочные метаболиты.

3. Предложен цитохром P450-зависимый путь раскрытия изоксазольного кольца лефлуномида в ходе реакции образования A77 1726.

Список литературы:

1. Насонов Е.Л. Перспективы применения Лефлуномида в ревматологии / Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова, К.А. Чижова // РМЖ – 2004. - № 20 – С. 1147.

2. Arava tablets (Leflunomide) [Электронный ресурс]. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020905s0271bl.pdf. – дата обращения: 10.03.20.

3. Induction of CYP1A1 is a nonspecific biomarker of aryl hydrocarbon receptor activation: results of large scale screening of pharmaceuticals and toxicants in vivo and in vitro / W. Hu, C. Sorrentino, M.S. Denison [et al.] // Mol Pharmacol. – 2007. – Vol. 6. – № 50. – p. 1475-1486.

4. In vitro metabolism studies on the isoxazole ring scission in the anti-inflammatory agent leflunomide to its active α -cyanoenol metabolite A771726: mechanistic similarities with the cytochrome p450-catalyzed dehydration of aldoximes / S. Amit, T. Hang D. Alfin [et al.] // Drug Metabolism and Disposition journal. – 2003. – Vol. 10. – № 31. – p. 1240-1250.

5. Nover spectrophotometric methods for the determination of Leflunomide and Diacerein in binary mixtures / R.I.El-Bagary, M.A. Mahrouse, M.M.El-Hakeem [et al.] // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2019. – № 220. – p. 117-121.

6. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide // Clin. Pharmacokinet. – 2002. – Vol. 6. – № 41. – p. 421-430.

УДК 615.065

**Лысенко Я.Д., Лисецкий П.А., Бахтин В.М., Шутова Ж.В.,
Изможерова Н.В.**

**ОБЗОР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ
ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ЛЕФЛУНОМИДА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Lysenko I. D., Lisetski P.A., Bakhtin V.M., Shutova Zh.V., Izmozherova
N.V.**

**LEFLUNOMIDE HEPATOTOXICITY POTENTIAL MECHANISMS
REVIEW**

Pharmacology and Clinical Pharmacology Chair
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: backwash@protonmail.com