

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](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](mailto: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].

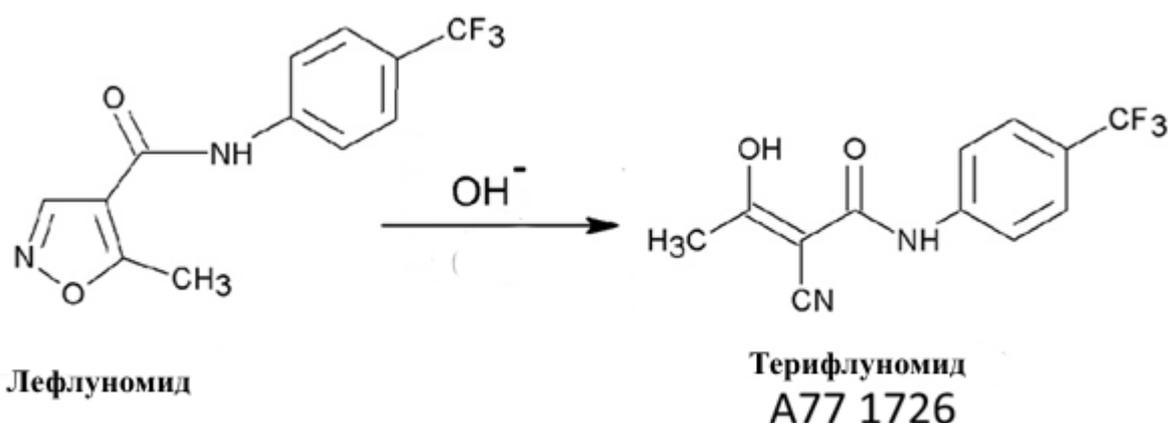


Рис. 1. Реакция превращения Лефлуномида в метаболит A77 1726 [4]

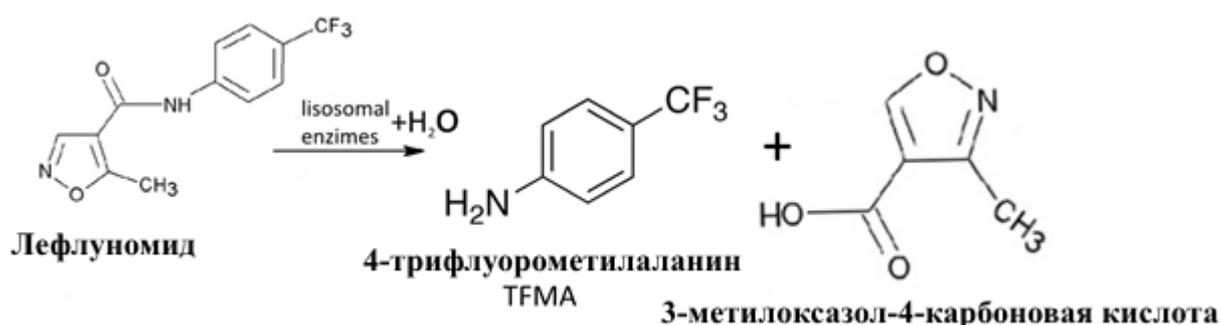


Рис.2. Реакция превращения Лефлуномида во вторичный метаболит TFMA и сопутствующий метаболит (3-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту) [3]

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<sup>+</sup>), и реакция значительно замедлялась кислородом или окисью углерода, что позволяет предположить, что раскрытие изоксазольного кольца катализируется Fe<sup>+2</sup>-содержащей формой CYP (CYP-Fe<sup>+2</sup>). Предложен механизм CYP-опосредованного процесса, в котором азот или кислород изоксазольного кольца координируется с восстановленной формой гема с последующим переносом заряда от CYP-Fe<sup>+2</sup> 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 Р450-зависимый путь раскрытия изоксазольного кольца лефлуномида в ходе реакции образования А77 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](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  $\alpha$ -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