

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

Аннотация. В статье представлен обзор литературы о механизмах развития и проявлениях гепатотоксичности лефлуномида, включая патофизиологические и морфологические изменения в печени при использовании данного лекарственного препарата.

Annotation. The article provides the leflunomide hepatotoxicity pathogenesis and clinical manifestations review, including the pathophysiological and morphological changes in the liver.

Ключевые слова: лефлуномид, терифлуномид, гепатотоксичность, A77 1726.

Key words: leflunomide, teriflunomide, hepatotoxicity, A77 1726.

Введение

Лефлуномид – неконкурентный ингибитор митохондриальной дигидрооротатдегидрогеназы – фермента, ограничивающего скорость биосинтеза de novo пиримидина на четвертой стадии. Препарат имеет доказанное иммуномодулирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действия и в 1998 году был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США в качестве перорального препарата для лечения ревматоидного артрита [6].

Первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование лефлуномида было произведено в Германии с участием 402 пациентов с ревматоидным артритом. Был сделан вывод об эффективности препарата на основе улучшения самочувствия пациентов, которое фиксировали как сами пациенты, так и врач, дававший общую оценку их самочувствия [1].

Безопасное использование лефлуномида в клинической практике при лечении ревматоидного артрита невозможно без достаточного понимания его побочных эффектов, в числе которых присутствует повреждающее действие на гепатоциты. У данного препарата был выявлен гепатотоксический эффект вплоть до развития цитолитического и холестатического повреждения печени [5].

Цель исследования – анализ особенностей токсического действия лефлуномида и его метаболитов на гепатоциты.

Материалы и методы исследования

Проведен обзор литературы, который включил статьи в зарубежных журналах. Поиск осуществлялся на базе поисковых ресурсов PubMed, MedLine, GoogleScholar, BioMedCentral.

Результаты исследования и их обсуждение

Механизм развития гепатотоксичности лефлуномида на сегодняшний день остаётся не совсем ясным. Предполагается, что он связан с образованием промежуточного токсического соединения. Метаболизм лефлуномида проходит в печени, а сам препарат является ингибитором CYP2C9 (CYP2C9 – цитохром P450 2C9). Считается, что токсичность обусловлена полиморфизмов аллельных

вариантов гена CYP2C9, некоторые из которых вызывают нарушения метаболизма лефлуномида [3].

Развитие гепатотоксичности по этому механизму подтверждает случай развития острого лекарственного гепатита у пациентки 67 лет, так как было выяснено, что она была гомозиготна по редкому аллелю CYP2C9 3*, который определяет самую низкую скорость метаболизма ферментативной активности CYP2C9 [3].

Есть данные о модулировании цитотоксичности лефлуномида и его активного метаболита (A77 1726 – терифлуномид) ингибиторами и индукторами CYP (CYP – цитохром P450). При действии изофермент-неспецифических ингибиторов CYP и изофермент-специфических ингибиторов CYP на первично-культивируемые гепатоциты крыс увеличивалась цитотоксичность, особенно при их совместном применении. В то же время гепатоциты, предварительно обработанные в течение 24 часов индуктором CYP – дексаметазоном, показали пониженную цитотоксичность по отношению к лефлуномиду и A77 1726 [6]. Из этого опять же можно сделать вывод о том, что на развитие гепатотоксичности влияет активность ферментов системы CYP при применении препаратов лефлуномида.

В одном из исследований 2016 года было выявлено, что основным метаболитом лефлуномида терифлуномид подавляет экспрессию NCTP – полипептида, ко-транспортирующего таурохолат натрия (или LBAT – печеночный транспортер желчных кислот). Данный эффект наблюдался в гепатоцитах человека и крыс, NCTP-трансфицированных клетках HEK293 (Human Embryonic Kidney 293). Четырехнедельное введение терифлуномида значительно увеличивало общий уровень билирубина в сыворотке и уровень билирубина у самок крыс, но не у самцов крыс. Отмечается, что подавление экспрессии и функции NCTP приводило к потенциальному холестазу, а далее и к холестатическому повреждению печени [2].

В экспериментальном исследовании на животных, проведенном в Египте в 2019 году, было выявлено значительное увеличение активности печеночных аминотрансфераз у мышей, получавших наибольшую дозу лефлуномида, равную 10 мг/кг. Данный вывод был сделан при сравнении с группой мышей, у которых доза получаемого лефлуномида была в два раза ниже, чем в первой группе. Также в рамках данного исследования была проведена биопсия печени мышей и выполнен анализ изменений ее гистоархитектоники. В случаях, где животным вводили малую дозу, отмечался выраженный апоптоз с застоем в центральных венах и различными степенями фокального некроза и портальным воспалением с частичным некрозом. У некоторых животных были обнаружены переполненные центральные вены и расширенные портальные тракты с воспалительными клетками с различными степенями фокального некроза. В четырех случаях применения большей дозы были обнаружены кистозные поражения печени, морфологическим субстратом которых была воспалительная дегенеративная киста, образованная из волокнистой стенки, окруженной

клетками с острым и хроническим воспалительным процессом. Кистозная полость содержала дегенерированные клетки печени и воспалительные клетки [4].

Клинически токсическое поражение клеток печени лефлуномидом может проявляться симптомами в виде сыпи и лихорадки, а также симптомами аутоиммунного поражения, хотя последние могут быть связаны непосредственно с ревматоидным артритом. Также были описаны случаи острой печеночной недостаточности, которые в свою очередь приводили к необходимости трансплантации органа, а иногда даже к летальному исходу [5].

Выводы:

1. Действие лефлуномида на гепатоциты печени является непрямым и обусловлено его метаболитом – терифлуномидом.

2. Основной метаболит лефлуномида обладает способностью ингибировать изофермент цитохрома P450 2C9 и подавлять экспрессию NCTP, провоцируя цитолитический и холестатический синдромы.

Список литературы:

1. Edmund K.Li. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis / K.Li. Edmund, L.-S. Tam, B. Tomlinson // *Clinical Therapeutics*. – 2004. – Vol. 4. – № 26. – P. 447-459.

2. Inhibition of hepatic cytochrome P450 enzymes and sodium/bile acid cotransporter exacerbates leflunomide-induced hepatotoxicity / Lei-Lei Ma [et al.] // *Acta Pharmacol Sin*. – 2016. – Vol. 3 – 37. – P. 415-424.

3. Leflunomide-induced acute hepatitis / C. Sevilla-Mantilla [et al.] // *Dig Liver Dis*. – 2004. – № 36 (1). – P. 82-84.

4. Leflunomide-induced liver injury in mice: involvement of TLR4 mediated activation of PI3K/mTOR/NFκB pathway / Elshaer R.E. [et al.] // *Life Sciences*. – 2019. – № 235. – P. 1-10.

5. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548725/>. – Дата обращения: 04.15.2019.

6. Qiang S. Hepatic Cytochrome P450s Attenuate the Cytotoxicity Induced by Leflunomide and Its Active Metabolite A77 1726 in Primary Cultured Rat Hepatocytes / S. Qiang, Y. Xi, J. Greenhaw, W.F. Salminen // *Toxicological Sciences: An Official Journal of The Society of Toxicology*. – 2011. – Vol. 2. – № 122.

УДК 615.281.9

**Мальцева М.А., Чаркин О.С., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
РОЛЬ ИОНОВ МАГНИЯ В МОЛЕКУЛЯРНОМ МЕХАНИЗМЕ
ДЕЙСТВИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет