

OPEN ACCESS

DOI 10.25040/ntsh2022.01.16

Адреса для листування: м. Київ, буль-

вар Т. Шевченка, 13, Україна, 01601

Е-пошта: o.b.iaremenko@gmail.com

Надійшла до редакції: 11.11.2021

Прийнята до друку: 10.02.2022

Опублікована онлайн: 27.06.2022



© Олег Яременко,
Ганна Микитенко, 2022

ORCID IDs

Олег Яременко

<https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Ганна Микитенко

<https://orcid.org/0000-0002-3385-3080>

Конфлікт інтересів: автори декларують про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів

Концепція: Олег Яременко, Ганна Микитенко;

Результати досліджень: Олег Яременко, Ганна Микитенко;

Написання статті: Олег Яременко, Ганна Микитенко;

Редагування та затвердження остаточного варіанта: Олег Яременко

Дозвіл комісії з біоетики щодо проведення досліджень: не потрібний

Фінансування: автори декларують про відсутність фінансування.

Місце лефлуноміда в хворобомодифікуючій терапії ревматоїдного артриту: нові акценти

Олег Яременко, Ганна Микитенко

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця,
м. Київ, Україна*

Наведено нещодавно опубліковані дані міжнародних досліджень щодо ефективності та безпечності лефлуноміду (ЛЕФ) порівняно з іншими синтетичними та біологічними базисними засобами. Проаналізовано порівняльну ефективність ЛЕФ (10-20 мг/д) і низьких доз ритуксимабу (500 мг двічі на добу) у хворих, рефрактерних до терапії метотрексатом (МТХ) [10]; ефективність ЛЕФ у монотерапії (5-40мг/д) та комбінації з іншими базисними препаратами (БП); порівняльна ефективність і безпека монотерапії ЛЕФ, МТХ та сульфасалазином; оцінка ефективності ЛЕФ у дозі 100 мг /тиж. і МТХ у дозі 10 мг/тиждень; ЛЕФ у дозі 50 мг один раз на тиждень та 10 мг щодня. Вивчено вплив ЛЕФ на рівень сечової кислоти та мінеральну щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта у хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, базисна терапія, хворобомодифікуюча терапія, лефлуномід, ефективність, переносимість.

The place of leflunomide in disease-modifying therapy of rheumatoid arthritis: new ASPECTs

Oleg Iaremenko, Ganna Mikitenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A new mechanism of leflunomide (LEF) action was recently discovered, namely its ability to influence the intracellular mechanism of the inflammatory process by inhibiting JAK kinases, which brings it closer to the new most effective group for treatment of rheumatoid arthritis (RA) – Janus kinase inhibitors. The article presents data from both our own and other authors' studies on the effectiveness and safety of the drug in comparison with other synthetic and biological basic agents. The aim of our study was a comparative evaluation of LEF, methotrexate (MTX), sulfasalazine (SS) and their combinations (CDT) in 402 patients with RA. Obtained results showed advantages of LEF and CDT over the use of SS (at any RA duration) and MTX (at late RA). Adverse events were the lowest in the SS group, and disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) discontinuation due to complications was the lowest in the LEF group. Based on the results of multifactor regression analysis, we developed a scheme of individualized selection of the most effective DMARD depending on the initial characteristics of RA patients. The article also presents international study data. It analyses the comparative efficacy of LEF (10-20 mg/d) and low doses of rituximab (500 mg twice daily) in patients refractory to MTX therapy; efficacy of LEF in monotherapy (5-40 mg/d) and combination with other DMARD; LEF at a dose of 100 mg/week and MTX at a dose of 10 mg/week; LEF at a dose of 50 mg once a week and 10 mg daily. The effect of LEF on uric acid levels and bone mineral density of the lumbar spine in patients with RA was studied.

Keywords: Rheumatoid arthritis, basic therapy, leflunomide, efficacy, tolerability.

OPEN ACCESS

DOI 10.25040/ntsh2022.01.16

For correspondence: 13 T. Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01601

E-mail: o.b.iaremenko@gmail.com

Received: Nov, 11, 2021

Accepted: Feb, 10, 2022

Published online: June, 27, 2022

© Oleg Iaremenko,
Ganna Mikitenko, 2022



ORCID IDs

Oleg Iaremenko

<https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Ganna Mikitenko

<https://orcid.org/0000-0002-3385-3080>

Disclosures: the authors declared no conflict of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Oleg Iaremenko,
Ganna Mikitenko;

Results of study: Oleg Iaremenko,
Ganna Mikitenko;

Writing: Oleg Iaremenko,
Ganna Mikitenko;

Review & editing: Oleg Iaremenko

Ethical approval: Not required

Funding: the authors declared no funding.

Ревматоїдний артрит (РА) – одне з найпоширеніших запальних захворювань суглобів, що призводить до інвалідизації пацієнтів у зв'язку з деструктивним характером артриту [1]. Рання ініціація адекватного базисного лікування здатна призупинити руйнування суглобів. Сьогодні серед синтетичних хворобомодифікуючих засобів найбільш уживаними є метотрексат (MTX), лефлуномід (ЛЕФ) і сульфасалазин (СС). В останніх європейських рекомендаціях з менеджменту РА [2], як і в попередніх, підтверджено статус ЛЕФ як одного з препаратів першого ряду та відсутність доказів його меншої ефективності чи гіршої переносимості порівняно з MTX.

Фундаментальну роль в імунопатогенезі РА відіграє активація та проліферація Т-клітин і макрофагів з подальшим залученням у деструктивний процес синовіоцитів та хондроцитів. ЛЕФ має кілька унікальних молекулярних механізмів дії, які визначають його потужну протизапальну, антидеструктивну й імуномодулюючу активність. Основний механізм дії – інгібіція *de novo* синтезу піримідинових нуклеотидів (урідин монофосфату) у пізній (G1) фазі клітинного циклу [3]. Відомо, що синтез піримідинових основ найбільш виражений в активованих Т-лімфоцитах. Інгібіція синтезу піримідинових нуклеотидів пов'язана з тим, що активний метаболіт ЛЕФ А77 1726 пригнічує активність основного ферменту, що регулює синтез піримідинів – дигідрооротат дегідрогенази [4]. З моменту відкриття ЛЕФ обговорювалися й додаткові механізми його дії, зокрема вплив на сигнальні молекули, що беруть участь в активації лімфоцитів, та інгібіція активації факторів транскрипції (NF-κB), які регулюють синтез прозапальних медіаторів [5].

Нещодавно було відкрито здатність ЛЕФ впливати на внутрішньоклітинний механізм

запального процесу шляхом інгібіції JAK-кіназ (внутрішньоклітинних тирозинкіназ, які регулюють передачу сигналу з поверхні клітин до ядра), що наближає його до нової, найефективнішої групи препаратів для лікування РА – інгібіторів JAK-кіназ [5]. ЛЕФ був першим синтетичним базисним препаратом (БП), який продемонстрував потенційну внутрішньоклітинну дію на фактори транскрипції шляху JAK / STAT. У 1998 році Siemasko K. зі співавторами з'ясували, що в клітинах селезінки мишей ЛЕФ здатний знижувати фосфорилування янус-кінази 3 типу (JAK3) і STAT6 [6]. Пізніше було доведено інгібуючий вплив ЛЕФ (а саме його метаболіту А77 1726) на фосфорилування янус-кіназ 1 та 2 типів (JAK 1 та 2) [5]. Цей JAK-інгібуючий компонент механізму дії ЛЕФ може пояснювати вираженість і стабільність його хворобомодифікуючих ефектів.

В останніх європейських рекомендаціях визначено місце ЛЕФ в повсякденній медичній практиці. В документі зазначається, що ЛЕФ є препаратом вибору для лікування РА у разі неефективності чи непереносимості MTX, а також як засіб першого ряду (поряд з СС) у випадку наявності протипоказів до призначення MTX на етапі ініціації базисної терапії (БТ) [2]. Дотепер немає доказів меншої ефективності ЛЕФ порівняно з MTX, водночас відмінності в механізмах дії цих препаратів дають підстави припускати, що результати лікування цими двома препаратами можуть відрізнитись у певних категорій хворих.

З метою порівняльної оцінки ефективності ЛЕФ з іншими найбільш уживаними БП (такими як MTX і СС) ми провели власне дослідження за участю 328 хворих на РА [8,9]. Ми проаналізували ефективність різних терапевтичних стратегій залежно від вихідних характеристик пацієнтів. Згідно з отриманими результатами, СС був ефективним у хворих з низькою активністю РА або ж, при

Таблиця 1

Ефективність лікування ЛЕФ 100 мг/тиж. порівняно з MTX 10 мг/тиж. у пацієнтів з РА через 52 тижні [Jaimes-Hernández J et al., 2012]

	ЛЕФ	MTX	p
ACR 20, % хворих	90,3	78,1	0,14
DAS28	3,45	3,67	0,43
Вибули, n	12	10	>0,05

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common inflammatory diseases of joints, leading to disability in patients due to the destructive nature of arthritis [1]. Early administration of adequate disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) can stop joint destruction. Nowadays, the most widely used synthetic DMARDs are methotrexate (MTX), leflunomide (LEF) and sulfasalazine (SS). Recent European guidelines for RA management [2], as the previous ones, confirm the status of LEF as one of the first-line drugs and they show no evidence of its lower efficacy or poorer tolerability compared to MTX.

Activation and proliferation of T cells and macrophages with subsequent involvement of synoviocytes and chondrocytes in the destructive process plays a fundamental role in the immunopathogenesis of RA. LEF has several unique molecular mechanisms of action that determine its potent anti-inflammatory, anti-destructive and immunomodulatory activity. The main mechanism of action is the inhibition of de novo synthesis of pyrimidine nucleotides (uridine monophosphate) in the late (G1) phase of the cell cycle [3]. It is known that the synthesis of pyrimidine bases is most pronounced in activated T lymphocytes. The inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis is associated with the activity of the metabolite of LEF A77 1726, which inhibits the main enzyme regulating the synthesis of pyrimidines – dihydroorotate dehydrogenase. Since the discovery of LEF, additional mechanisms of its action have been discussed, in particular, the effect on signaling molecules involved in lymphocyte activation and inhibition of the activation of transcription factors (NF- κ B), which regulate the synthesis of proinflammatory mediators [4,5].

Recently the ability of LEF to influence the intracellular mechanism of the inflammatory process by inhibiting JAK kinases (intracellular tyrosine kinases that regulate signal transduction from the cell surface to the nucleus) has been discovered, which brings it closer to a new, most effective group of drugs for the treatment of RA – JAK-kinase inhibitors. [6]. LEF was the first synthetic DMARD that demonstrated a potential intracellular effect on JAK/STAT transcription factors. In 1998, Siemasko K. and co-authors found that the spleen cells of mice LEF can reduce the phosphorylation of Janus kinase type 3

(JAK3) and STAT6 [7]. Later, the inhibitory effect of LEF (namely its metabolites A77 1726) on the phosphorylation of Janus kinases of types 1 and 2 (JAK 1 and 2) was shown [6]. This JAK-inhibitory component of the mechanism of action of LEF may explain the intensity and stability of its disease-modifying effects.

The recent European recommendations define the place of LEF in everyday medical practice. The document states that LEF is the drug of choice for the treatment of RA in case of ineffectiveness or intolerance of MTX, as well as a first-line agent (along with SS) in case of contraindications to MTX at the stage of initiation of DMARD therapy [2]. There is no data yet concerning the evidence of LEF being less effective compared to MTX, but differences in the mechanisms of action of these drugs suggest that the results of treatment with these two drugs may differ in certain categories of patients.

To compare the effectiveness of LEF with other most commonly used DMARDs (such as MTX and SS), as well as their combinations (combined DMARD therapy-CDT), we conducted our own study involving 402 patients with RA. The design of the study is shown in Fig. 1.

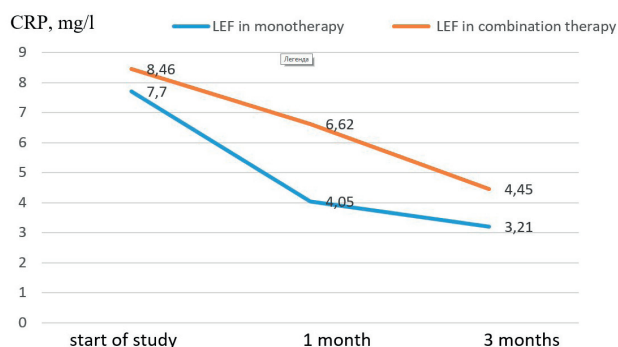


Fig. 1. Dynamics of CRP level in LEF and CDT groups [Deng D. et al., 2020].

The efficacy of DMARDs over a 2-year follow-up was assessed using the integrated score DAS28 and the American response criteria (ACR20/50/70); the dynamics of structural changes in hands and feet were analyzed by modifying Sharp-van der Heide X-ray scale. Statistical methods were Student's t-test, χ^2 test, including Yates correction, Fisher's exact method, correlation analysis, and multiple linear regression analysis.

вищій активності захворювання, у серонегативних пацієнтів без системних проявів РА. Заразом ЛЕФ виявився ефективнішим за інші БП у серопозитивних (за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду) хворих з підвищеним титром С-реактивного білка, незалежно від тривалості РА. Для хворих інших категорій препаратом вибору став МТХ у дозуванні ≥ 15 мг/тиж., що не мав переваг перед ЛЕФ, але був ефективнішим за СС.

Привертає увагу дослідження, в якому порівнювали ефективність ЛЕФ і ритуксимабу [10]. У рандомізоване подвійне сліпе контрольоване клінічне випробування тривалістю 24 тижні були включені хворі на РА, рефрактерні до терапії МТХ (у дозуванні 10-20 мг/тиж.) протягом понад 6 місяців. Хворі були розподілені на дві групи по 20 осіб у кожній: перша група приймала низькі дози ритуксимабу (500 мг двічі на добу) у 1-й та 15-й дні, МТХ у тій же дозі та плацебо або ЛЕФ; друга група – ЛЕФ 10-20 мг/д, МТХ у тій же дозі та плацебо або ритуксимаб.

У групі хворих, що приймали ЛЕФ у комбінації з МТХ, на 24 тижні відповіли на лікування за критерієм ACR20 84% хворих, в групі ритуксимаб + МТХ – 85%. Подібна тенденція спостерігалась і за критерієм ACR70: кількість хворих, що відповіли на лікування, становила в двох групах 32 та 35%, відповідно, тобто достовірно не відрізнялась.

Серйозні побічні ефекти спостерігались у 3 осіб в групі ЛЕФ та у 5 – в групі ритуксимабу. Автори публікації зробили висновок щодо зіставної ефективності комбінації ЛЕФ і МТХ порівняно з низькими дозами ритуксимабу у поєднанні з МТХ, що, ймовірно, зумовлено додатковим JAK-інгібуючим впливом ЛЕФ на суглобове запалення при РА. Обидві лікувальні стратегії були однаково безпечними.

У нещодавньому ретроспективному дослідженні, що охоплювало дані 449 пацієнтів, ефективність ЛЕФ як монотерапії порівнювали з комбінованим лікуванням через 1 та 3 місяці спостереження [11]. Хворі були розподілені на дві групи: монотерапія ЛЕФ (88 осіб) і комбінована БТ (КБТ) (361 особа), а саме комбінації ЛЕФ з МТХ (125 осіб), ЛЕФ з гідроксихлорохіном (88 осіб) та потрійні

комбінації ЛЕФ, МТХ та гідроксихлорохіну (148 осіб). Окремо проводили субаналіз у підгрупах пацієнтів, що приймали низькі (5-15 мг/д) та високі (20-40 мг/д) дози ЛЕФ.

Через 3 місяці лікування не було достовірної різниці між порівнюваними групами щодо сироваткового вмісту СРБ (рис. 1), ШОЕ, шкали активності хвороби DAS28 (рис. 2), стану здоров'я за опитувальником HAQ.

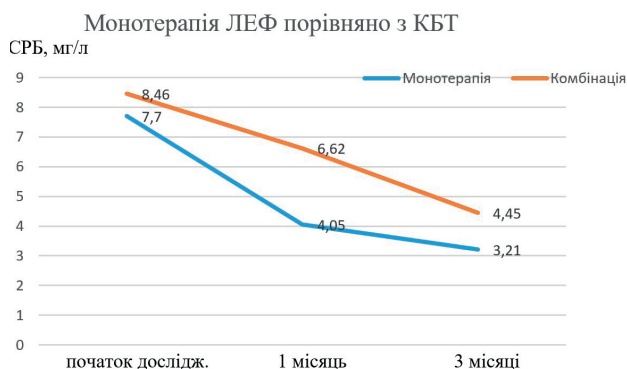


Fig. 1. Dynamics of CRP level in LEF and CDT groups [Deng D. et al., 2020].

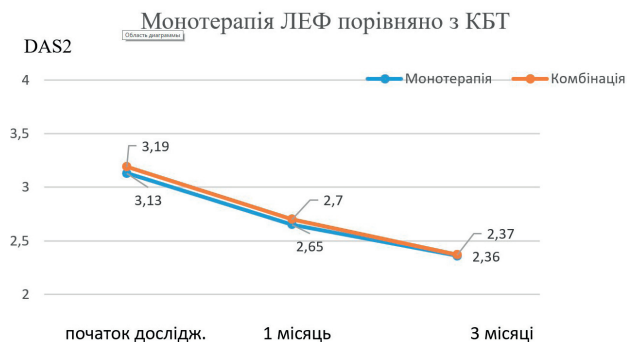


Fig. 2. Dynamics of DAS28 scale in LEF as monotherapy and CDT groups [Deng D. et al., 2020].

Вираженість відповіді на лікування за EULAR критеріями (добра, помірна чи відсутня) була зіставною в групах порівняння (рис. 3).

Субаналіз у підгрупах комбінованих лікувальних стратегій не виявив переваг жодної комбінації, втім порівняно з монотерапією ЛЕФ, отже, монотерапія ЛЕФ не поступалася комбінованому лікуванню. Ба більше, низькі дози ЛЕФ (5-15 мг/д) були такими ж ефективними, як і високі дози (20-40 мг/д) препарату.

The received data were compared with the results of large-scale international studies US301, MN301, and MN302 [8] on the advantages of LEF compared to alternative DMARDs. Thus, according to criteria ACR20/50/70, symptom relief was achieved more often in groups of patients receiving LEF or CDT (Table 1).

The same trend occurred during the assessment of the effectiveness of therapy in patients with different RA durations. Thus, in very early (lasting up to 3 months) and early RA (up to 2 years), LEF was more effective than SS, in late RA (lasting more than 2 years), LEF had advantages not only over SS but also over MTX [9].

When analyzing the dynamics of radiological changes in patients in different DMARD groups, a similar pattern was revealed. Although in patients with very early and early RA all the studied DMARDs were equally effective, in late RA, LEF had a significantly more pronounced inhibitory effect on the progression of joint destruction compared with MTX and SS (Fig. 2).

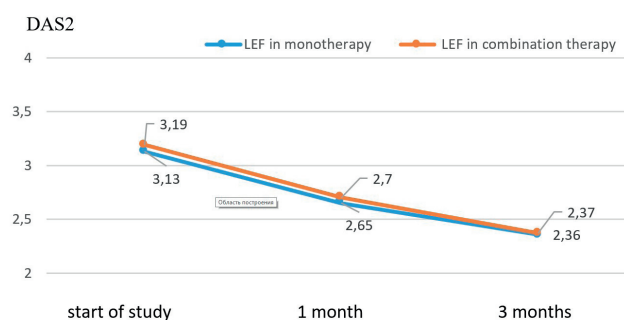


Fig. 2. Dynamics of DAS28 scale in LEF as monotherapy and CDT groups [Deng D. et al., 2020].

Evaluation of the safety of different DMARDs showed the lowest frequency of side effects for SS, but the frequency of DMARD withdrawal due to serious complications was the rarest in the

LEF group (Fig. 3), which indicates its good safety profile compared to other synthetic DMARDs.

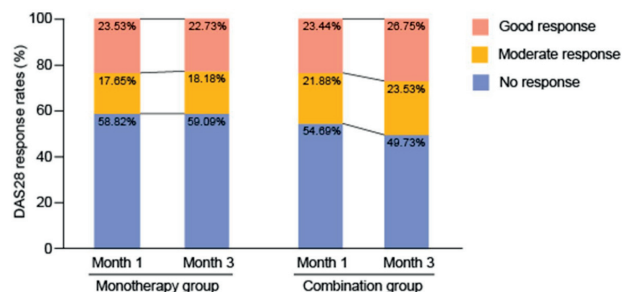


Fig. 3. DAS28 response rates in the monotherapy and combination groups [Deng D. et al., 2020].

The analysis of the timing of DMARDs complications showed that side effects of LEF occurred only in the first 5-8 months of treatment (then no new complications appeared), the use of MTX caused side effects, including the need for drug withdrawal, which was observed throughout the whole observation period (sometimes even in the 5th year of treatment), which confirms better predictability and safety profile of LEF compared to MTX.

The effectiveness of different treatment regimens depending on the initial characteristics of patients was analyzed. According to obtained data of regression analysis, the scheme of individualized selection of the most effective DMARD for each clinical case was developed.

According to this algorithm, the SS is the most effective in patients with low RA activity or in some categories of patients with higher disease activity, such as seronegative patients without systemic manifestations of RA. Therewith, LEF is more effective compared with other DMARDs in ACCP-positive patients with elevated titers of CRP, regardless of RA duration. For other categories of patients, MTX at a dose of ≥ 15 mg/

Table 1

Cumulative efficacy of DMARDs in RA patients according to ACR20/50/70 criteria

Response to treatment	DMARD therapy			
	MTX ≥ 15 mg/week, n=91	LEF, n=95	SS, n=76	CDT, n=74
ACR20	61 (69.3)	70 (75.2) #	42 (61.7)	55 (79.7) #
ACR50	29 (32.9)	47 (51.1)* ##	18 (26.5)	35 (50.7) * ##
ACR70	13 (14.7)#	25 (27.1)* ###	3 (4.41)	14 (20.3) ##
non-responders	32 (36.3)	22 (23.9)#	26 (38.2)	13 (18.8)* #

Note. * $p < 0.05$ compared with the group of MTX; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ compared with the group of SS.

Відповідь на лікування за критеріями EULAR в
групах монотерапії ЛЕФ та КБТ

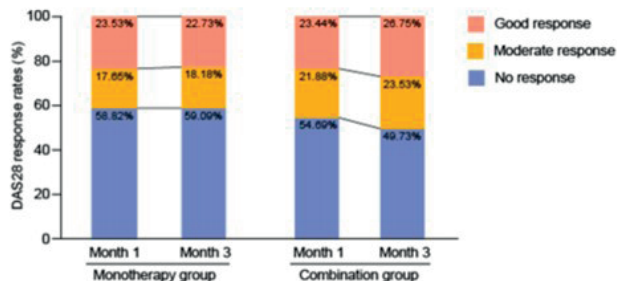


Fig. 3. DAS28 response rates in the monotherapy and combination groups [Deng D. et al., 2020].

З метою підвищення комплаєнсу щодо прийому ЛЕФ J. Jaimes-Hernández зі співавторами провели подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження, що охоплювало 85 пацієнтів з активним РА, де порівнювали ефективність прийому ЛЕФ в дозі 100 мг один раз на тиждень і МТХ у дозі 10 мг/тиждень [12]. Через 52 тижні лікування отримані результати в двох групах були зіставними (табл. 2).

Мета іншого дослідження [13] – проаналізувати ефективність і безпечність застосування ЛЕФ у дозі 50 мг один раз на тиждень порівняно зі стандартним щоденним прийомом препарату у дозі 10 мг у хворих з низькою та помірною активністю РА. Через 24 тижні спостереження виявилось, що обидва режими застосування ЛЕФ однаково ефективні та безпечні, що може сприяти зростанню прихильності пацієнтів до базисного лікування РА.

Більшість хворих на РА мають супутню патологію, тому вибір БП, що є метаболічно нейтральним, вкрай важливий. У дослідженні Perez-Ruiz F. зі співавторами було доведено, що застосування ЛЕФ як БП сприяє зниженню рівня сечової кислоти, що надає

йому додаткові переваги перед іншими БП, зокрема у пацієнтів з супутньою гіперурикемією та подагрою [14].

Відомо, що тривалий перебіг РА та прийом глюкокортикоїдів негативно впливають на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ). У рандомізованому клінічному дослідженні, що охоплювало 153 пацієнти з РА та супутнім остеопорозом, вивчали вплив синтетичних БП на показник МЩКТ [15]. Результати засвідчили, що ЛЕФ був єдиним БП, що сприяв зростанню МЩКТ поперекового відділу хребта (відношення шансів 3,00; 95% довірчий інтервал 1,18-7,65; $p=0,021$). Отже, на думку авторів, ЛЕФ може позитивно впливати на МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих на РА з остеопорозом.

Підсумовуючи, згідно з нещодавно опублікованими даними, ЛЕФ є ефективнішим за МТХ та СС у серопозитивних (за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду) хворих з підвищеним титром С-реактивного білка, незалежно від тривалості РА. Монотерапія ЛЕФ (у тім числі в низьких дозах 5-15 мг/добу) є такою ж ефективною, як і його комбінація з іншими базисними препаратами, що ставить під питання доцільність застосування КБТ з включенням ЛЕФ у хворих на РА.

У хворих з недостатньою ефективністю МТХ ЛЕФ порівнянний за позитивним лікувальним ефектом з ритуксимабом, коли їх додають до МТХ. Застосування ЛЕФ в дозі 50 мг (за низької чи помірної активності РА) або 100 мг один раз на тиждень є можливою альтернативою щоденному прийому та, ймовірно, сприятиме підвищенню комплаєнсу пацієнтів з РА. Перевагами ЛЕФ перед іншими синтетичними БП у хворих на РА є здатність сприяти зниженню сироваткового рівня сечової кислоти та позитивно впливати на МЩКТ у пацієнтів з остеопорозом.

Table 2

The effectiveness of treatment of LEF 100 mg/week compared with MTX 10 mg/week in patients with RA after 52 weeks [Jaimes-Hernández J et al., 2012]

	LEF	MTX	p
ACR 20, %	90.3	78.1	0.14
DAS28	3.45	3.67	0.43
Excluded from the study, n	12	10	>0.05

week can be prescribed, which has no advantages over LEF but is more effective than SS.

There is interesting data from a comparative study of the LEF and rituximab efficacy [10]. RA patients refractory to MTX therapy (at a dose of 10-20 mg/week) for more than 6 months were included in a randomized, double-blind, controlled clinical trial lasting 24 weeks. Patients were divided into two groups: the first group received low doses of rituximab (500 mg twice a day) on days 1 and 15, MTX at the same dose, and placebo or LEF; the second group – LEF 10-20 mg/d, MTX at the same dose and placebo or rituximab.

In a combination group of LEF and MTX, at 24 weeks, 84% of patients responded to treatment according to the ACR20 criterion, and in the group of rituximab plus MTX – 85%. A similar trend was observed for the ACR70 criterion: the number of patients who responded to treatment in these two groups was 32 and 35%, respectively, so did not differ significantly.

Serious side effects in three individuals in the LEF group and five patients in the rituximab group were observed. The authors concluded that the combination of LEF and MTX was as effective as low doses of rituximab in combination with MTX, which is probably due to the additional JAK-inhibitory effect of LEF on joint inflammation in RA. Both treatment strategies were equally safe.

In a recent retrospective study of 449 patients, the efficacy of LEF as monotherapy was compared with combination therapy at 1 and 3 months of follow-up [11]. Patients were divided into two groups: LEF monotherapy (88 people) and CDT (361 people): combinations of LEF with MTX (125 people), LEF with hydroxychloroquine (88 people) and triple combinations of LEF, MTX and hydroxychloroquine (148 people). The separative subanalysis in subgroups of patients receiving low (5-15 mg/d) and high (20-40 mg/d) doses of LEF was performed.

After 3 months of treatment, there was no significant difference between compared groups in CRP serum level, ESR, DAS28 activity scale, and health status according to the HAQ questionnaire.

Response rates to treatment according to EULAR criteria (good, moderate or absent) was comparable in the study groups.

Additional analysis in subgroups of combination therapy did not reveal the advantages of any combination; furthermore, there was no difference compared with LEF as monotherapy, so LEF in monotherapy was not inferior to combination therapy. Moreover, low doses of LEF (5-15 mg/d) were as effective as high doses (20-40 mg/d).

In order to increase compliance with LEF receipt, J. Jaimes-Hernández et al. conducted a double-blind randomized clinical trial involving 85 patients with active RA, which compared the effectiveness of LEF at a dose of 100 mg once a week and MTX at a dose of 10 mg/week [12]. After 52 weeks of treatment, the results obtained in the two groups were comparable (Table 2).

The aim of another study [13] was to analyze the efficacy and safety of LEF at a dose of 50 mg once a week compared to standard daily administration of 10 mg in patients with low and moderate RA activity. After 24 weeks of follow-up, both LEF regimens were found to be equally effective and safe, which may increase patients' adherence to DMARD treatment of RA.

Most patients with RA have concomitant pathology, so the choice of DMARD, which is metabolically neutral, is extremely important. The study by Perez-Ruiz F. et al. has shown that the use of LEF helps reduce uric acid levels, which gives it additional advantages compared with other DMARDs, in particular in patients with concomitant hyperuricemia and gout [14].

Table 2

The effectiveness of treatment of LEF 100 mg/week compared with MTX 10 mg/week in patients with RA after 52 weeks [Jaimes-Hernández J et al., 2012]

	LEF	MTX	p
ACR 20, %	90.3	78.1	0.14
DAS28	3.45	3.67	0.43
Excluded from the study, n	12	10	>0.05

It is known that long-term RA and glucocorticoids have a negative effect on bone mineral density (BMD). A randomized clinical trial of 153 patients with RA and concomitant osteoporosis examined the effect of synthetic DMARDs on BMD [15]. The results showed that LEF was the only DMARD that contributed to the growth of BMD in the lumbar spine (odds ratio 3.00; 95% confidence interval 1.18-7.65; $p = 0.021$). Therefore, the authors concluded that LEF can have a positive effect on BMD of the lumbar spine in patients with RA with osteoporosis.

To sum up, by the efficacy and safety, LEF is not inferior to any other synthetic disease-modifying agent (MTX, SS or CDT including combinations with hydroxychloroquine) in RA patients. It is the drug of choice for patients with both early (lasting up to 2 years) and late RA, pri-

marily in ACCP-positive patients with elevated CRP levels. In our study and according to other scientific publications, LEF in monotherapy (also its low doses of 5-15 mg/day) is as effective as its combination with other DMARDs, which questions the advisability of using CDT with included LEF in patients with RA.

In patients with insufficient efficacy of MTX, the therapeutic effect of LEF is comparable with rituximab when added to MTX. The use of LEF at a dose of 50 mg (with low or moderate RA activity) or 100 mg once a week is a possible alternative to everyday intake and is likely to increase compliance with treatment in RA patients. The advantages of LEF over other synthetic DMARDs in RA patients are its ability to reduce serum uric acid levels and its positive effect on BMD in patients with osteoporosis.

References

1. Masayo Kojima, Mieko Hasegawa, Shintaro Hirata, Hiromu Ito, Yuko Kaneko, Mitsumasa Kishimoto et al. Patients' perspectives of rheumatoid arthritis treatment: a questionnaire survey for the 2020 update of the Japan College of rheumatology clinical practice guidelines. *Mod Rheumatol*.2021; 19:1-6. DOI: 10.1080/14397595.2021.1913276
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update FREE. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
3. Moon SJ, Kim EK, Jhun JY, Lee HJ, Lee WS, Park SH, Cho ML, Min JK. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, attenuates inflammatory arthritis in mice with spontaneous arthritis via induction of heme oxygenase-1. *J Transl Med*. 2017;15(1):31. DOI: 10.1186/s12967-017-1131-x.
4. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J Immunol*. 1999;162(4):2095-2102.
5. Urushibara M, Takayanagi H, Koga T, Kim S, Isobe M, Morishita Y, Nakagawa T, Löeffler M, Kodama T, Kurosawa H, Taniguchi T. The antirheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF-kappa B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c1. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):794-804. DOI: 10.1002/art.20206.
6. Wang J, Sun J, Hu J, Wang C, Prinz RA, Peng D, Liu X, Xu X. A77 1726, the active metabolite of the anti-rheumatoid arthritis drug leflunomide, inhibits influenza A virus replication in vitro and in vivo by inhibiting the activity of Janus kinases. *FASEB J*. 2020 Aug;34(8):10132-10145. DOI: 10.1096/fj.201902793RR.
7. Siemasko K, Chong AS, Jäck HM, Gong H, Williams JW. A Finnegan Inhibition of JAK3 and STAT6 tyrosine phosphorylation by the immunosuppressive drug leflunomide leads to a block in IgG1 production. *J Immunol*. 1998;160(4):1581-1588.
8. Li EK, Tam Lai-Shan, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2004 Apr;26(4):447-459. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90048-3
9. Iarenko OB, Mikitenko GM. Efficacy and tolerability of leflunomide and methotrexate treatment in patients with early and late rheumatoid arthritis. Collection of scientific works of NMAPE named after PL Shupyk.-Issue 17, book 2.- Kyiv, 2008.-P.481-486.
10. Wijesinghe H., Galappatthy P., de Silva R, Silva R, Saravanamuttu U, Udagama P, Hart M, Kelleher P, Senerath U, Fernandopulle R, Weerasekera LP, Wijayarathne LS. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18: 310. DOI:https://doi.org/10.1186/s12891-017-1673-3.

11. Deng D., Zhou J., Li M, Li S, Tian L, Zou J, Wang T, Wu J, Zeng F, Yang J. Leflunomide monotherapy versus combination therapy with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Sci Rep.*2020;10(1):12339. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41598-020-69309-z>.
12. Jaimes-Hernández Jorge, Claudia Irene Meléndez-Mercado, Angélica Mendoza-Fuentes, Pablo Aranda-Pereira, Gilberto Castañeda-Hernández. Efficacy of Leflunomide 100mg Weekly Compared to Low Dose Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Double Blind, Randomized Clinical Trial. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2012; 8(Issue 5): 243-249. DOI: 10.1016/j.reumae.2012.07.005
13. Li-Min Ren, Ru Li, Li-Na Chen, Ping Zhu, Fei Gu, Ling-Yun Sun, Jin-Xia Zhao, Xiang-Yuan Liu, Jia-Long Guo, Li-Qi Bi, Yan-Jie Hao, Zhuo-Li Zhang, Yi-Fang Mei, Zhi-Yi Zhang, Hua-Xiang Liu, Xing-Fu Li, Yan Luo, Yong-Fei Fang, Zhan-Guo Li, Yin Su. Efficacy and safety of weekly leflunomide for the treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized, multi-center study. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2016; 19: 651–657. DOI: 10.1111/1756-185x.12677
14. Perez-Ruiz F, Nolla JM. Influence of leflunomide on renal handling of urate and phosphate in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases.* 2003; 9(4):215-218. DOI: 10.1097/01.rhu.0000081470.31167.8b
15. Kwon Oh Chan, Ji Seon Oh, Seokchan Hong, Chang-Keun Lee Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis: possible beneficial effect of leflunomide. *Clinical and Experimental Rheumatology.*2019; 37(5):813-819.