

GOLIMUMAB (SIMPONI) ПРИ ПАЦИЕНТИ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ

С. Монов и Р. Рашков

Клиника по ревматология, МУ – София

Резюме. *Golimumab (Simponi)* е напълно човешко IgG1k моноклонално антитяло с подчертан афинитет към човешкия TNF- α . Проучването GO-RAISE изследва ефективността и безопасността на *Golimumab* при 356 пациенти с анкилозиращ спондилит (АС) над 18-годишна възраст за период от 24 седмици и с продължение до две години. Резултатите от GO-RAISE демонстрират бърз начален и продължителен (104 седмици) ефект на медикамента по отношение повлияване активността на болестта, функционалното състояние и качеството на живот на пациентите. *Golimumab (Simponi)* е с добър профил на безопасност при АС.

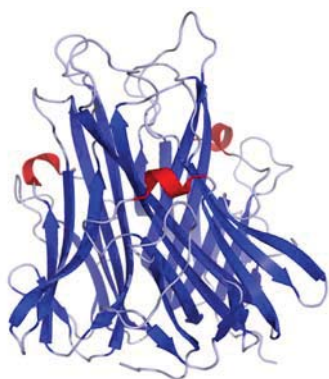
Ключови думи: анкилозиращ спондилит, тумор некротичен фактор-алфа, голимумаб

S. Monov and R. Rashkov. GOLIMUMAB (SIMPONI) IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Summary. *Golimumab (Simponi)* is a fully human monoclonal IgG1k antibody with pronounced affinity to human TNF- α . The GO-RAISE study examined the effectiveness and safety of *Golimumab* in 356 patients with ankylosing spondylitis (AS), aged over 18 years, for a period of 24 weeks and an extension of up to two years. The results of the GO-RAISE have demonstrated rapid initial and prolonged (104 weeks) effects of the drug in regard to disease activity, functional status and quality of life of patients. *Golimumab (Simponi)* has a good safety profile in AS.

Key words: ankylosing spondylitis, tumor necrosis factor-alpha, golimumab

Ролята на tumor necrosis factor- α (TNF- α) (фиг. 1) като цитокин, продуциран основно от Th1 клетките, за възникване, прогресиране и хронифициране на възпалителната реакция при пациентите с анкилозиращ спондилит (АС), респ. в патогенезата на заболяването, все още не е напълно изяснена. TNF реализира своите ефекти, като се свързва с два типа рецептори – TNF-R1 (TNF рецептор тип 1; CD120a; p55/60) и TNF-R2 (TNF рецептор тип 2; CD120b; p75/80). TNF-R1 се експресира в повечето тъкани и може да бъде активиран и от мембранно-свързаната и разтворимата тримерна форма на TNF, а TNF-R2 се среща само върху клетките от имунната система и реагира само на мембранно-свързаните форми на TNF [8, 9].



Фиг.1. TNF- α – кристална структура

Биологичните агенти, насочени срещу TNF- α , се използват все по-широко в терапевтичните схеми при възпалителните ставни заболявания, вкл. и при АС. Показани за лечение с този вид медикаменти (анти-TNF- α) са пациентите, при които не е постигнат ефект от прилагане на класическите болестопроменящи антиревматични средства (БПАРС) като сулфасалазин, метотрексат и др. Терапията с биологични средства цели намаляване на активността и спиране на прогресията на болестта.

Golimumab (Simponi) е напълно човешко IgG1k моноклонално антитяло, което проявява своите ефекти благодарение на високия си афинитет както към разтворимата, така и към трансмембранната форма на човешкия TNF- α , с което блокира свързването му с рецепторите си.

В ревматологичната практика медикаментът е показан за лечение при пациенти над 18-годишна възраст с умерено тежък и тежък ревматоиден артрит – самостоятелно или в комбинация с метотрексат, при пациенти с активен и прогресиращ псориатичен артрит – самостоятелно или в комбинация с метотрексат, и при пациенти с тежък и активен АС.

Мултицентровото, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване GO-RAISE изследва ефективността и безопасността на *Golimumab (Simponi)* при пациенти с АС над 18-годишна възраст. Качествата на медикамента са изследвани в две фази – от скриниране до седмица 24 и от седмица 24 до седмица 104 (2 години).

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕ GO-RAISE

Рандомизираните 356 пациенти с АС са разпределени в три групи: получаващи Golimumab 50, 100 mg или плацебо веднъж на всеки четири седмици, подкожно.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

В проучването са рандомизирани 356 пациенти над 18-годишна възраст. Демографските особености на пациентите и характеристиките на заболяването преди началото на прилагането на медикамента са представени в табл. 1.

Диагнозата АС е поставена по модифицираните критерии от Ню Йорк (1984) не по-късно от 3 месеца преди датата на първото прилагане на медикамента, с активност, оценена по BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) – над 4 точки, и SPAS (Spinal Pain Assessment Score) – над 4, оценен по VAS (Visual analog scale) [20]. Ефективността на провежданата терапия е оценявана с помощта на ASsessment in AS International Working Group criteria (ASAS).

Задължителни входящи **критерии за участие** са липсата на ефект от нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и БПАРС, нормални резултати от рентгеново изследване на белите дробове и негативни резултати от скрининг за латентна туберкулоза (ТВ) – проба Mantoux или QuantiFERON TB Gold тест. При пациентите, при които са открити данни за латентна туберкулоза, е започната терапия за туберкулоза преди или едновременно с прилагането на първата доза от проучвания агент.

Изключени от участие в проучването са пациенти с АС с пълна анкилоза на гръбначния стълб, други възпалителни ставни заболявания, сериозна инфекция в рамките на два месеца преди рандомизацията, с активна туберкулоза, опортюнистични инфекции в рамките на 6 месеца преди скрининга, хепатит, СПИН, трансплантирани органи, злокачествени заболявания, множествена склероза или застойна сърдечна недостатъчност. Терапия с метотрексат, сулфасалазин, хидроксихлорокин, кортикостероиди и НСПВС са разрешени по време на проучването, ако се прилагат в стабилни дози. Не е разрешено лечението с имunosупресори (различни от метотрексат, сулфасалазин или хидроксихлорокин) или лефлуномид в рамките на 4 седмици преди първото приложение на проучвания агент; Alefacept или Efalizumab в рамките на 3

месеца преди първото приложение на проучвания агент, или всяка предишна употреба на анти-TNF терапия, ритуксимаб, натализумаб или цитотоксични лекарства [12].

Рандомизацията е стартирана, след като е установено, че при пациентите са налице необходимите включващи критерии (данни за клинична и лабораторна активност) и не са открити изключващи критерии.

Първичната крайна цел на проучването е да се оцени ефективността на медикамента чрез ASAS20, т.е. какъв е делът на пациентите, при които е постигнато подобрене в състоянието с 20% (на седмица 14). На седмица 16 пациентите в плацебо-групата, при които ASAS е < 20% от изходното ниво, са получили Golimumab 50 mg, а при пациентите в Golimumab 50 mg групата с подобрене < 20% дозата е повишена до 100 mg. Пациентите в групата, получаваща 100 mg, са продължили да получават същата доза [12].

Вторичните крайни цели на проучване GO-RAISE са определяне дела на пациентите с ASAS 40% подобрене (ASAS40) [2], ASAS частична ремисия, дефинирана като стойност под 2 във всяка от четирите области ASAS [1], и 20% подобрене в 5 от 6 ASAS показателя (ASAS5/6) [2]. Клинично активността на заболяването е определяна с помощта на BASDAI [11], VAS за болките в гърба и за нощните болки, PGA (patient's global assessment) и лабораторно – чрез нивата на CRP. Функционалното състояние е оценявано чрез Bath AS Functional Index (BASFI) [5], а обемът на движение – чрез Bath AS Metrology Index (BASMI) (3-точкова скала) [14] и подвижност на гръдния кош. Свързаното със здравето качество на живот е определяно по Short Form 36 (SF-36) Health Survey [19, 21], а нарушенията в съня – чрез Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (JSEQ) [4, 13].

След седмица 24 при всички пациенти от плацебо-групата е прилаган Golimumab на всеки 4 седмици. Заслепена е оставена информацията за това, кои пациенти са на 50 mg и кои на 100 mg.

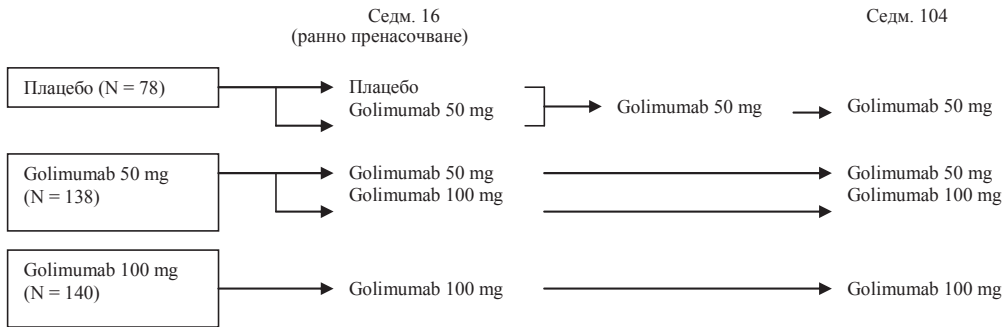
Прилагането на медикамента продължава до седмица 100. При всички пациенти е проведена проследяваща визита на седмица 104.

Проследяването на пациентите за оценка на отговора на провежданата терапия, активността на болестта и функционалността продължава и за периода от седмица 24 до седмица 104 (фиг. 2).

Таблица 1. Демографски данни за пациентите по проучване GO-RAISE

Характеристики	Плацебо (n = 78)	Golimumab		
		50 mg (n = 138)	100 mg (n = 140)	Комбинирано (n = 278)
Мъжки пол, No (%)	55 (70.5)	102 (73.9)	98 (70.0)	200 (71.9)
Раса, No (%)				
Европеидна	57 (73.1)	103 (74.6)	102 (72.9)	205 (73.7)
Негроавстралоидна	1 (1.3)	0 (0.0)	2(1.4)	2 (0.7)
Монголоидна	18 (23.1)	32 (23.2)	35 (25.0)	67 (24.1)
Други	2 (2.6)	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (1.4)
Възраст, години	41.0 (31.0-50.0)	38.0 (30.0-47.0)	38.0 (29.0-46.0)	38.0 (29.0-46.0)
Година без болка от възп. х-р като първа изява	16.0 (6.0-24.0)	11.0 (6.0-19.0)	11.0 (5.0-18.5)	11.0 (6.0-19.0)
Година без прояви на SpA като първа изява	16.0 (5.0-25.0)	11.0 (6.0-18.0)	9.5 (4.0-18.0)	11.0 (5.0-18.0)
Година без диагноза AC	7.25 (2.80-18.60)	5.15 (1.60-11.60)	5.20 (1.50-13.25)	5.20 (1.50-12.30)
HLA-B27 позитивни, No (%)	66 (84.6)	112 (81.8)	118 (84.3)	230 (83.0)
CRP, mg/dl	1.15 (0.30-2.40)	1.10 (0.50-2.50)	0.90 (0.40-2.50)	1.00 (0.40-2.50)
CRP ≤ 1.5 mg/dl, no. (%)	46 (59.0)	79 (57.2)	81 (57.9)	160 (57.6)
CRP > 1.5 mg/dl, no. (%)	32 (41.0)	59 (42.8)	59 (42.1)	118 (42.4)
Обща оценка на пациента за акт. на болестта (0-10 cm VAS)	7.2 (6.2-8.4)	7.0 (5.9-8.0)	7.2 (6.0-8.6)	7.1 (6.0-8.2)
Оценка на пациента на болката в гърба (0-10 cm VAS)	7.6 (6.6-8.8)	7.5 (5.7-8.2)	7.9 (6.5-8.8)	7.6 (6.1-8.5)
Възпаление, обща скованост сутрин (0-10 cm VAS)	7.1 (5.5-8.3)	7.1 (5.4-8.1)	7.6 (6.1-9.0)	7.3 (5.7-8.5)
Сутрешна скованост, minutes	77.4 (45.6-104.4)	77.4 (52.8-99.6)	90.0 (60.0-117.6)	90.0 (60.0-112.8)
Подвижност на гр. кош, cm	3.5 (2.3-4.5)	3.5 (2.5-5.5)	3.0 (2.0-5.0)	3.5 (2.5-5.2)
Нощна болка в гърба (0- 10 cm VAS)	7.4 (6.0-8.6)	7.1 (5.2-8.1)	7.6 (6.5-8.8)	7.4 (5.7-8.5)
BASDAI (0-10 scale)	6.6 (5.7-7.7)	6.6 (5.6-7.6)	7.0 (6.0-7.9)	6.8 (5.7-7.7)
BASFI (0-10 scale)	4.9 (3.5-6.8)	5.0 (3.2-6.7)	5.4 (3.4-7.3)	5.2 (3.2-6.9)
BASMI (0-10 scale)	4.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-5.0)
SF 36 Health Survey				
Physical component summary score (0-50 scale)	28.3 (23.8-34.1)	29.7 (22.5-35.3)	29.8 (25.2-35.5)	29.7 (24.0-35.5)
Mental component summary score (0-50 scale)	46.2 (37.1-54.8)	46.5 (36.8-54.1)	43.1 (33.5-53.5)	45.0 (34.8-53.9)
Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (0-20 scale)	9.0 (6.0-14.0)	10.0 (7.0-14.0)	11.0 (8.0-15.0)	11.0 (8.0-14.0)
История за екстрааксиално въвличане, no. (%)				
Увеит	25 (32.1)	28 (20.3)	30 (21.4)	58 (20.9)
Псориазис	8 (10.3)	7 (5.1)	16 (11.4)	23 (8.3)
Възпаления на дебело черво	8 (10.3)	11 (8.0)	7 (5.0)	18 (6.5)
Дактилит	1 (1.3)	9 (6.5)	13 (9.3)	22 (7.9)
Ентезит	24 (30.8)	50 (36.2)	57 (40.7)	107 (38.5)
Периферен артрит	28 (35.9)	49 (35.5)	44 (31.4)	93 (33.5)
Пациенти на терапия с Methotrexate, no. (%)	15 (19.2)	29 (21.0)	28 (20.0)	57 (20.5)
Methotrexate доза, mg/седмично	15.0 (12.5-15.0)	12.5 (10.0-15.0)	12.5 (10.0-15.0)	12.5 (10.0-15.0)
Пациенти на терапия със Sulfasalazine, no. (%)	24 (30.8)	33 (23.9)	37 (26.4)	70 (25.2)
Sulfasalazine dosage, mg/day	2.0 (1.3-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)	2.0 (1.0-2.0)
Пациенти на терапия с Hydroxychloroquine, no. (%)	2 (2.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.1)
Hydroxychloroquine dosage, mg/day	250 (200-300)	300 (200-400)	400 (400-400)	400 (200-400)
Пациенти на терапия с кортикостероиди, no. (%)	13 (16.7)	26 (18.8)	18 (12.9)	44 (15.8)
Prednisone или еквивалентна доза, mg/дн.	7.5 (5.0-10.0)	6.3 (5.0-7.5)	5.0 (2.5-7.5)	5.0 (5.0-7.5)
Пациенти на терапия с НСПВС, no. (%)	72 (92.3)	124 (89.9)	123 (87.9)	247 (88.8)

CRP = C-reactive protein; VAS = Visual Analog Scale; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; НСПВС = нестероидни противовъзпалителни средства



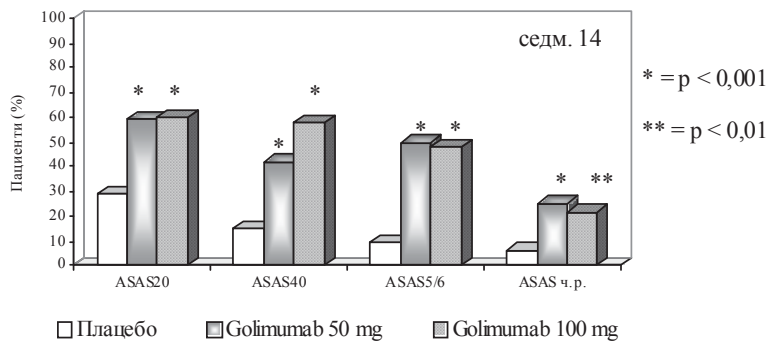
Фиг. 2. Дизайн на проучването GO-RAISE за периода 24-104 седмици

РЕЗУЛТАТИ

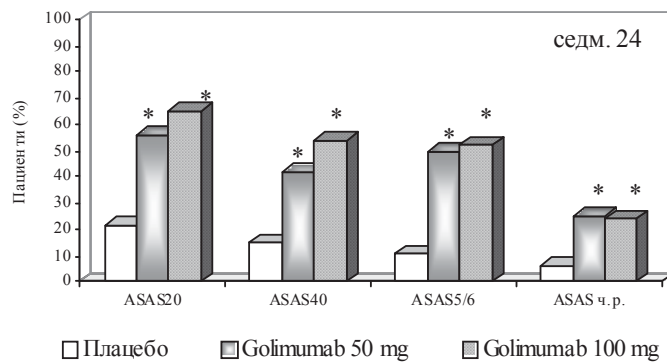
Ефикасност

Резултатите от проучването GO-RAISE показват, че на 14-ата седмица 59,4% от пациентите, получаващи Golimumab 50 mg, 60% от пациентите, получаващи Golimumab 100 mg, и 21,8% от пациентите, получаващи плацебо, са с ASAS20 отговор ($p < 0.001$). Подобрене с

40% в ASAS на седмица 24 се наблюдава при 43,5%, 54,3% и 15,4% съответно при пациентите от трите групи (фиг. 3 и фиг. 4). При пациентите на терапия с Golimumab се описва сигнификантно подобрене и в показателите от изследването на **психическото и физическото състояние**, оценено с помощта на SF-36, JSEQ, BASDAI и BASFI.



Фиг. 3. Промяна в състоянието (оценка по ASAS) на седм. 14



Фиг. 4. Промяна в състоянието (оценка по ASAS) на седм. 24

Първи резултати относно дългосрочната ефикасност и безопасност на Golimumab при пациенти с АС за период от 2 години (104 седмици) са представени от J. Braun и сътр. през ноември 2011 г. (табл. 2) [3].

Авторите съобщават за:

- ASAS20 отговор на седмица 104 при 38,5% от пациентите в група I, 60,1% в група II и 71,4% в група III;
- ASAS40 отговор при 38,5% от пациентите в група I, 55,8% в група II и 54,3% в група III;
- частична ремисия на седмица 104 при 21,8%, 31,9% и 30,7% от пациентите, съответно в група I, II и III.

Пациентите, при които е било необходимо рано пренасочване на 16-та седмица към група с медикамент или медикамент в по-висока доза, имат по-слаб отговор на провежданата терапия от тези, при които не се е наложило такова пренасочване. Въпреки това пациентите в група II, които отговарят на предварително разработени критерии за пренасочване в хода на проучването от доза 50 mg към доза 100 mg, 42,9% и 43,8%, са постигнали ASAS20 отговор на седмица 52 и 104 (табл. 2). От пациентите в III група 35,7% и 56,0% са постигнали ASAS20 отговор съответно на седмица 52 и 104, въпреки че не е предприето адаптиране на дозата [3].

Formatted: Bullets and Numbering

Таблица 2. Ефикасност на Golimumab по отношение активност, функционалност и качество на живот в периода седм. 24-седм. 104

	Плацебо → Golimumab 50 mg (група I)		Golimumab 50 mg (група II)		Golimumab 100 mg (група III)	
	Ранно пренасоч. (седм. 16-104)	Кръстосано (седм. 24-104)	Само 50 mg	Ранно пренасоч. (седм. 16-104) 50 mg → 100 mg	Само 100 mg	100 mg → 100 mg
Рандомизирани пациенти (n)	41	35	113	25	107	33
ASAS20						
Седм. 28	23/40 (57.5)	26/35 (74.3)	85/102 (83.3)	6/25 (24.0)	78/100 (78.0)	3/32 (9.4)
Седм. 52	25/34 (73.5)	29/34 (85.3)	85/98 (86.7)	9/21 (42.9)	86/99 (86.9)	10/28 (35.7)
Седм. 104	24/31 (77.4)	28/31 (90.3)	77/90 (85.6)	7/16 (43.8)	77/93 (82.8)	14/25 (56.0)
ASAS40						
Седм. 28	15/40 (37.5)	21/35 (60.0)	66/102 (64.7)	3/25 (12.0)	70/100 (70.0)	2/32 (6.3)
Седм. 52	19/34 (55.9)	27/34 (79.4)	73/98 (74.5)	2/21 (9.5)	73/99 (73.7)	8/28 (28.6)
Седм. 104	21/31 (67.7)	28/31 (90.3)	74/90 (82.2)	5/16 (31.3)	64/93 (68.8)	7/25 (28.0)
BASDAI50						
Седм. 28	17/41 (41.5)	21/35 (60.0)	65/103 (63.1)	3/25 (12.0)	66/100 (66.0)	1/32 (3.1)
Седм. 52	17/35 (48.6)	27/34 (79.4)	70/99 (70.7)	1/21 (4.8)	76/99 (76.8)	6/29 (20.7)
Седм. 104	21/33 (63.6)	27/32 (84.4)	72/91 (79.1)	5/16 (31.3)	65/93 (69.9)	6/25 (24.0)
Промяна в BASDAI						
Седм. 28	-2.4 ± 2.49	-3.3 ± 2.47	-3.8 ± 2.15	-0.8 ± 1.88	-3.9 ± 2.41	-0.5 ± 1.55
Седм. 52	-3.4 ± 2.60	-4.4 ± 2.02	-4.0 ± 2.09	-1.3 ± 1.58	-4.4 ± 2.24	-1.3 ± 1.96
Седм. 104	-3.6 ± 2.25	-4.6 ± 2.42	-4.2 ± 2.19	-2.0 ± 2.33	-4.4 ± 2.25	-1.8 ± 1.93
Промяна в BASFI						
Седм. 28	-1.5 ± 2.86	-1.5 ± 2.30	-2.4 ± 2.12	-0.3 ± 1.52	-2.5 ± 2.26	0.6 ± 2.48
Седм. 52	-3.0 ± 3.07	-2.3 ± 2.24	-2.5 ± 2.12	-0.9 ± 1.59	-2.9 ± 2.14	-0.5 ± 2.63
Седм. 104	-3.2 ± 3.20	-2.6 ± 2.23	-2.7 ± 2.07	-1.7 ± 2.19	-2.9 ± 2.21	-1.2 ± 2.64
Промяна в BASMI						
Седм. 52	-0.7 ± 0.87	-0.8 ± 0.90	-0.7 ± 0.90	-0.4 ± 0.79	-0.7 ± 0.88	0.0 ± 1.07
Седм. 76	-0.7 ± 0.96	-0.7 ± 0.94	-0.8 ± 0.78	-0.4 ± 0.92	-0.7 ± 0.88	-0.2 ± 0.92
Седм. 104	-0.6 ± 1.04	-0.8 ± 0.95	-0.8 ± 0.79	-0.4 ± 0.98	-0.8 ± 0.96	-0.3 ± 0.86
Промяна в SF-36 PCS						
Седм. 52	12.3 ± 8.78	14.1 ± 9.40	12.8 ± 10.63	4.8 ± 8.96	13.0 ± 8.14	5.4 ± 8.62
Седм. 76	12.7 ± 10.87	15.2 ± 8.65	13.4 ± 10.70	7.3 ± 10.82	13.5 ± 8.73	6.6 ± 7.49
Седм. 104	13.6 ± 7.80	15.5 ± 9.32	14.2 ± 11.28	7.6 ± 8.83	13.9 ± 9.28	6.5 ± 7.77
Промяна в SF-36 MCS						
Седм. 52	4.3 ± 11.51	3.7 ± 8.80	3.7 ± 7.90	1.8 ± 9.80	6.4 ± 11.75	1.3 ± 9.93
Седм. 76	3.9 ± 12.27	3.9 ± 9.12	2.9 ± 9.00	1.2 ± 8.58	7.3 ± 10.81	2.8 ± 11.26
Седм. 104	5.2 ± 10.94	2.0 ± 9.55	3.8 ± 8.75	1.5 ± 13.82	7.6 ± 10.86	5.0 ± 9.86

ASAS – Assessment in SpondyloArthritis international Society; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MCS – mental component summary; PCS – physical component summary; SF-36 – 36-item Short-Form health survey

Ентезитът, като една от основните прояви на АС, също е оценяван с помощта на различни показатели (12-точков Berlin index, 17-точков University of California San Francisco – UCSF index, и 13-точков Maastricht AS Enthesitis Score – MASES index) в проучване GO-RAISE. Чрез UCSF index е отчетено значително подобряване на ентезита на седмица 24 при пациентите на Golimumab 50 mg. Индексът MASES показва подобрене на седмица 24 при пациентите на Golimumab 100 mg и тенденция към подобрене при тези на Golimumab 50 mg. Прилагането на Berlin index не открива разлика в повлияване на ентезита при пациентите на Golimumab и тези на плацебо [6, 18].

При пациентите, провели терапия с Golimumab, се отчита по-добра **производителност** (VAS) и подобряване на **съня** (JSEQ), както на седмица 14 и 24, така и в края на втората година [6, 8].

Резултатите от проучването показват, че лечението с Golimumab повлиява и **анемичния синдром**, съпътстващ някои от пациентите [6, 10].

Липсва статистически достоверна разлика в резултатите по отношение ефикасността и безопасността, получени в двете групи на терапия съответно с 50 или 100 mg Golimumab.

Анализът на резултатите от изследване на субгрупите в рамките на GO-RAISE (плацебо – 23 пациенти, 50 mg Golimumab – 37 пациенти, и 100 mg Golimumab – 38 пациенти) с помощта на AS spine MRI-activity (ASspMRI-a) точкова система (оценката е правена на основна визита, седмица 24 и 104), показва, че прилагането на Golimumab води до сигнификантно редуциране на възпалителния процес в структурите на гръбначния стълб [3].

Безопасност

Профилът на безопасност е сходен с този на останалите TNF- α инхибитори.

Най-често докладваните нежелани събития в различни проучвания на Golimumab при пациенти с РА, ПсА и АС, а също и в проучване GO-RAISE са гадене, главоболие, зачервя-

ване на мястото на инжектиране, влошаване на артрит (табл. 3). Не се съобщават случаи на развили се туберкулоза или лимфоми. Общата честота на инфекциите при лекуваните с Golimumab пациенти е сравнима с тази в плацебо-групите [15].

За разлика от плацебо-групата, при пациентите, приемащи Golimumab, малко по-чести са инфекциите – назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища. Сериозни инфекции са наблюдавани при 1 пациент от плацебо-групата и при 2 пациенти в Golimumab-групата. Като цяло нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти, които не са получавали БПАРС, в сравнение с тези, които са получавали съпътстващо БПАРС. В мястото на инжектиране рядко са наблюдавани странични реакции – предимно еритем. При девет пациенти са установени преходни абнормни стойности на чернодробните ензими ($> 100\%$ увеличение от изходното ниво и стойност > 150 IU/l). Нивата на тези ензими впоследствие намаляват при всички пациенти, включително и при тези, които продължават да получават агента [3, 4].

Нито един пациент не умира в хода на проучването до седмица 104. Сериозните инфекции, които се появяват след 24-та седмица в група 1, са уросепсис и инфекция с Clostridium (по един пациент), в група 2 – тонзилит (1 пациент) и анален абсцес (двукратно при един и същи пациент) и в група 3 – инфекциозен бурсит, целулит, лаймска болест и белодробна туберкулоза (по един пациент за всяко едно от тези събития). Не се съобщават опортюнистични инфекции до седмица 104.

При двама пациенти (по един от група I и група III) е описан базално-клетъчен карцином преди седмица 24. Други злокачествени заболявания за периода 24-104 седмица не се съобщават. Реакции на мястото на инжектиране се описват рядко.

При единадесет пациенти са установени (до седмица 24) положителни антитела към Golimumab. При петима от тях антителата изчезват в интервала между 24 и 104 седмица.

Таблица 3. Странични ефекти и антитела срещу Golimumab на седмица 24 – проучване GO-RAISE

	Плацебо (n = 77)	Плацебо 3 Golimumab 50 mg (n = 41)	Golimumab			Комбинирана (n = 278)	Всички Golimumab (n = 319)
			50 mg (n = 138)	50 mg → 100 mg (n = 25)	100 mg (n = 140)		
Среден брой инжектирания	4.8	2.0	5.4	1.9	5.8	5.8	5.3
Средна кумулативна доза, mg	0.0	100	300	200	600	400	400
Някакви странични ефекти	59 (76.6)	17 (41.5)	117 (84.8)	14 (56.0)	120 (85.7)	238 (85.6)	255 (79.9)
Приемащи БПАРС на Baseline	19 (67.9)	4 (30.8)	34 (79.1)	3 (37.5)	34 (77.3)	69 (79.3)	73 (73.0)
Без БПАРС на Baseline	40 (81.6)	13 (46.4)	83 (87.4)	11 (64.7)	86 (89.6)	169 (88.5)	182 (83.1)
Някакви сериозни странични ефекти	5 (6.5)	0 (0.0)	5 (3.6)	1 (4.0)	9 (6.4)	15 (5.4)	15 (4.7)
Прекъсване на терапията поради странични ефекти	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (2.9)	8 (2.9)	8 (2.5)
Странични ефекти от инжектирането	2 (2.6)	0 (0.0)	12 (8.7)	3 (12.0)	9 (6.4)	23 (8.3)	23 (7.2)
Инфекции	28 (36.4)	9 (22.0)	64 (46.4)	5 (20.0)	68 (48.6)	135 (48.6)	144 (45.1)
Сериозни инфекции	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.6)
Малигненост	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Нежелано събитие при > 5% от пациентите в комб. Golimumab група							
Назофарингит	9 (11.7)	2 (4.9)	18 (13.0)	1 (4.0)	21 (15.0)	40 (14.4)	42 (13.2)
Инфекции на ГДП	6 (7.8)	2 (4.9)	19 (13.8)	2 (8.0)	16 (11.4)	37 (13.3)	39 (12.2)
Скованост	5 (6.5)	1 (2.4)	14 (10.1)	0 (0.0)	20 (14.3)	34 (12.2)	35 (11.0)
Артралгия	8 (10.4)	0 (0.0)	13 (9.4)	1 (4.0)	10 (7.1)	23 (8.3)	23 (7.2)
Главоболие	2 (2.6)	0 (0.0)	11 (8.0)	0 (0.0)	11 (7.9)	22 (7.9)	22 (6.9)
Повишени нива на АІАТ	2 (2.6)	0 (0.0)	6 (4.3)	0 (0.0)	13 (9.3)	19 (6.8)	19 (6.0)
Кашлица	5 (6.5)	1 (2.4)	13 (9.4)	0 (0.0)	5 (3.6)	18 (6.5)	19 (6.0)
Диария	3 (3.9)	0 (0.0)	11 (8.0)	2 (8.0)	6 (4.3)	18 (6.5)	18 (5.6)
Повръщане	4 (5.2)	0 (0.0)	8 (5.8)	0 (0.0)	10 (7.1)	18 (6.5)	18 (5.6)
Повишени нива на АsАТ	1 (1.3)	1 (2.4)	5 (3.6)	0 (0.0)	11 (7.9)	16 (5.8)	17 (5.3)
Зачервяване в мястото на инжектиране	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.6)	3 (12.0)	8 (5.7)	15 (5.4)	15 (4.7)
Фаринголарингеална болка	4 (5.2)	1 (2.4)	10 (7.2)	2 (8.0)	4 (2.9)	15 (5.4)	16 (5.0)
Антитела към Golimumab	NA	0 (0.0)	5 (4.6)	3 (12.5)	3 (2.2)	11 (4.1)	11 (3.5)

БПАРС – болестопроменящи антиревматични средства; ГДП – горни дихателни пътища; АІАТ – alanine aminotransferase; АsАТ – aspartate aminotransferase; NA – not applicable

На базата на представените резултати от проучването GO-RAISE може да се направят следните **изводи**:

1. Ефикасността на Golimumab (Simponi) е сходна с тази на другите анти-TNF- α биологични средства, одобрени за лечение на АС [7, 16, 17].

2. Прилагането на Golimumab (Simponi) 50 mg или 100 mg на всеки 4 седмици, подкожно, води до бързо, значително и устойчиво във времето (описани резултати до 104 седмица) подобрение в състоянието (ASAS, ASDAS,

BASDAI, BASFI, BASMI, SF-36, JSEQ, UCSF, MASES) на пациенти с активен АС над 18-годишна възраст.

3. Честотата на формиране на антитела при пациентите с АС, насочени срещу Golimumab, е ниска.

4. Golimumab (Simponi) е с добър профил на безопасност при пациенти с АС над 18-годишна възраст.

На този етап изследването на ефективността на различните анти-TNF- α агенти при пациен-

ти с АС показва, че те достоверно повлияват автоимунно обусловения възпалителен процес, респективно активността на болестта, но няма убедителни доказателства, че блокират склонността към анкилозиране, респ. еволюцията на болестта. Въпросът за дългосрочната прогноза при тези пациенти въпреки провежданото биологично лечение все още остава отворен.

Библиография

1. Anderson, J. et al. Ankylosing Spondylitis Assessment Group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. – *Arthritis Rheum.*, **44**, 2001, 1876-1886.
2. Brandt, J. et al. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF α treatment in ankylosing spondylitis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **63**, 2004, 1438-1444.
3. Braun, J. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *ARD Online First*, published on November 11, 2011; 10.1136/ard.2011.154799.
4. Buchanan, J. et al. Improving functionality improves sleep I patients with acute ankylosing spondylitis: Results from the GO-RAISE study. 72nd Annu Sci Meet Am. Coll. Rheumatol., 2008, 1115.
5. Calin, A. et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. – *J. Rheumatol.*, **21**, 1994, 2281-2285.
6. Campàs-Moya, C. Golimumab: a novel anti-TNF α human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. – *Drugs today*, **46**, 2010, № 1, 13-22.
7. Davis, J. Jr. et al. for the Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. – *Arthritis Rheum.*, **48**, 2003, 3230-3236.
8. Deodhar, A. et al. Golimumab significantly improves sleep I patients with active ankylosing spondylitis: Results from the phase 3 GO-RAISE study. – *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 2008, № 2, FRI0314.
9. Deodhar, A. et al. Golimumab Reduces Sleep Disturbance in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Trial. – *Arthritis Care & Res.*, **62**, 2010, № 9, 1266-1271.
10. Furst, D. et al. Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody administered subcutaneously every 4 weeks, improves anemia and well-being in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 2008, № 2, THU0143.
11. Garrett, S. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. – *J. Rheumatol.*, **21**, 1994, 2286-2291.
12. Inman, R. et al. Efficacy and safety of Golimumab in patients with Ankylosing Spondylitis. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. – *Arthritis Rheum.*, **58**, 2008, № 11, 3402-3412.
13. Jenkins, C. et al. A scale for the estimation of sleep problems in clinical research. – *J. Clin. Epidemiol.*, **41**, 1988, 313-321.
14. Jenkinson, T. et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS): the Bath AS Metrology Index. – *J. Rheumatol.*, **21**, 1994, 1694-1698.
15. Kay, J. et R. Mahboob. Golimumab: A novel human anti-TNF α monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis. – *Core Evidence*, **4**, 2009, 159-170.
16. Van der Heijde, D. et al. for the ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Arthritis Rheum.*, **54**, 2006, 2136-2146.
17. Van der Heijde, D. et al. and the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). – *Arthritis Rheum.*, **52**, 2005, 582-591.
18. Van der Heijde, D. et al. Head-to-head comparison of 3 enthesitis indices in the ankylosing spondylitis anti-TNF-alpha trial of Golimumab (GO-RAISE). – *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 2008, № 2, SAT0272.
19. Van der Heijde, D. et al. Golimumab significantly improves health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: Results from the phase 3 GO-RAISE study. – *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 2008, № 2, SAT0274.
20. Van der Linden, S., H. Valkenburg et A. Cats. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. – *Arthritis Rheum.*, **27**, 1984, 361-368.
21. Ware, J. Jr. et C. Sherbourne. The MOS 36-item Short-Form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. – *Med. Care*, **30**, 1992, 473-483.

Постъпил за печат на 13 декември 2011 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Симеон Монов
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София

☎ 958-29-27

✉ Address for correspondence:

Simeon Monov, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia

☎ +359 2 958-29-27