

Возможности голимумаба в терапии анкилозирующего спондилита

Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115552, Москва, Каширское ш., 34А

Обобщены данные исследования GO-RAISE, в котором оценивали эффективность и переносимость голимумаба (ГЛМ) у больных анкилозирующим спондилитом (АС). Исследование стартовало в 2005 г. в 57 клинических центрах Северной Америки, Европы и Азии. В исследование включено 356 больных АС с высокой активностью (BASDAI \geq 4), у которых предшествующая и настоящая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или болезньюмодифицирующими антиревматическими препаратами была неэффективна. Пациенты 1-й группы получали подкожно плацебо, 2-й группы – ГЛМ подкожно по 50 мг и 3-й группы – ГЛМ по 100 мг каждые 4 нед. Сопутствующая терапия метотрексатом, сульфасалазином, гидроксихлорохином, глюкокортикоидами и НПВП продолжалась в прежних дозах.

Исследователями сделан вывод, что терапия ГЛМ у пациентов с АС приводит к развитию быстрого клинического и рентгенологического ответа, который сохраняется длительное время. Хотя при АС не проводилось сравнительных контролируемых исследований ГЛМ с другими ингибиторами ФНО, имеющиеся данные показывают, что его эффективность и переносимость у таких пациентов соответствуют таковым уже использующимся в России ингибиторам ФНО α . Отмечено, что доза ГЛМ 100 мг переносилась хуже, чем доза 50 мг, при практически равной их клинической эффективности. Для всех показаний, в том числе и для АС, стандартной дозой ГЛМ является 50 мг с подкожным введением один раз в месяц.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; исследование GO-RAISE.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; erdes@irramn.ru

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Возможности голимумаба в терапии анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2014;(3):77–81.

The abilities of golimumab in the therapy of ankylosing spondylitis Erdes Sh.F.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

The paper summarizes the data of the GO-RAISE trial evaluating the efficacy and tolerability of golimumab (GLM) in patients with ankylosing spondylitis (AS). The trial was launched in 57 clinical centers of North America, Europe, and Asia in 2005. It enrolled 356 patients with high AS activity (BASDAI \geq 4) in whom previous and current therapies with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or disease-modifying anti-rheumatic drugs were ineffective. Group 1 patients received subcutaneous placebo; Group 2 had subcutaneous GLM 50 mg; Group 3 took GLM 100 mg every 4 weeks. Concomitant therapy with methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, glucocorticoids, and NSAIDs was continued in previous doses.

The investigators have concluded that GLM therapy in patients with AS gives rise to a rapid clinical and radiographic response that persists for a long time. Although no comparative trials of GLM versus other tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors used to treat AS have conducted, the available data show that its efficacy and tolerability in these patients are similar to those of the TNF- α inhibitors already used in Russia. The GLM dose of 100 mg is noted to be worse tolerated than that of 50 mg with their practically equal clinical efficacy. The standard dose of GLM is 50 mg subcutaneously administered once monthly for all indications, including also for AS.

Key words: ankylosing spondylitis; tumor necrosis factor- α ; GO-RAISE trial.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; erdes@irramn.ru

For reference: Erdes Sh.F. The abilities of golimumab in the therapy of ankylosing spondylitis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):77–81.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-77-81>

Лечение анкилозирующего спондилита (АС) за последние 10–15 лет претерпело разительные изменения. Имевший место еще в конце прошлого века пессимистичный взгляд на возможность эффективной терапии данного состояния в начале нашего столетия поменялся на прямо противоположный, оптимистичный. Это связано с появлением нового класса препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α . Они были созданы благодаря более полному пониманию патогенеза сис-

темных проявлений болезни и последним достижениям в области биотехнологий, что позволило определить биологические цели возможного терапевтического воздействия [1]. ФНО α играет важную роль в процессе системного воспаления не только при ревматоидном артрите, но и при других воспалительных ревматических заболеваниях, в том числе и при спондилоартритах. Соответственно, они оказались важнейшей целью терапевтического воздействия.

Генно-инженерные биологические препараты, блокирующие ФНО α , такие как инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ) и адалимумаб (АДА), во многих странах, в том числе в России, давно одобрены для лечения АС. Голимумаб (ГЛМ) одобрен для клинического применения при АС в Европе и США в 2009 г., в России 2 года назад, в мае 2012 г. Все перечисленные препараты различаются по аффинности, стабильности структуры, растворимости и иммуногенности, что влияет на их эффективность, путь и частоту введения. Показано, что аффинность ГЛМ к растворимой форме ФНО α такая же, как у ЭТЦ, но более чем 2 раза превосходит таковую ИНФ и в 7 раз выше, чем у АДА. Высокая стабильность молекулы позволяет хранить ГЛМ в жидком виде при температуре 5 °С не менее 1,5 лет в виде высококонцентрированного раствора в малом объеме – 50 мг на 0,5 мл.

ГЛМ – полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО α [1]. Он получен из иммунизированных ФНО трансгенных мышей, выведенных для экспрессирования человеческого IgG. Препарат представляет собой полностью человеческие антитела к ФНО α , помещенные в предварительно заполненные шприцы и шприц-ручки для самостоятельных инъекций (автоинжекторы). От другого моноклонального антитела к ФНО α – АДА, также назначаемого подкожно, он отличается более продолжительным биологическим эффектом, который достигается благодаря высокой аффинности к ФНО α и высокой стабильности молекулы, поэтому инъекции ГЛМ следует проводить вдвое реже – раз в месяц.

Эффективность и переносимость ГЛМ при АС оценивали в исследовании GO-RAISE (A Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis – Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование голимумаба, полностью человеческого анти-ФНО α моноклонального антитела, вводимого подкожно у больных активным АС), которое стартовало в 2005 г. в 57 клинических центрах Северной Америки, Европы и Азии.

В исследование включали больных АС с высокой активностью заболевания (BASDAI \geq 4), которым диагноз был поставлен не менее чем за 3 мес до начала исследования по модифицированным Нью-Йоркским критериям [2] и у которых предшествующая и настоящая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или болезньюмодифицирующими антиревматическими препаратами была неэффективна. Всем больным обязательно проводили рентгенографию легких и скрининг на латентный туберкулез туберкулиновым и квантифероновым тестами. При обнаружении латентного туберкулеза больным либо до, либо одновременно с включением в исследование (введением 1-й дозы ГЛМ) начинали противотуберкулезную терапию. Из исследования исключали больных с полным анкилозом позвоночника или

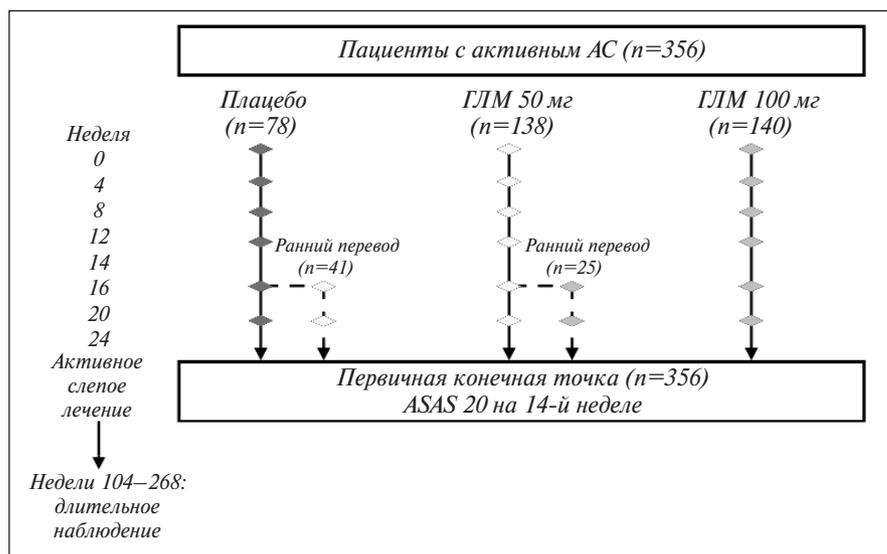


Рис. 1. Дизайн исследования GO-RAISE

имевших другие воспалительные ревматические заболевания, серьезные инфекции в течение 2 предшествовавших началу исследования месяцев, активный или латентный туберкулез, или положительный туберкулиновый тест, или недавний контакт с лицом, страдающим активным туберкулезом. Также исключали больных с гепатитом, ВИЧ-инфекцией, трансплантацией органов и множественным склерозом [3].

Рандомизацию пациентов проводили в соотношении 1:1,8:1,8. Пациенты 1-й группы получали подкожно плацебо, 2-й группы – ГЛМ подкожно по 50 мг и 3-й группы – ГЛМ по 100 мг каждые 4 нед. Сопутствующая терапия метотрексатом (МТ), сульфасалазином (СУЛЬФ), гидроксихлорохином (ГХ), глюкокортикоидами и НПВП продолжалась в прежних дозах.

На 16-й неделе (5-я инъекция ГЛМ) исследования пациенты 1-й или 2-й группы, у которых к 14-й неделе не отмечено минимального улучшения в отношении боли в спине и утренней скованности по сравнению с базовым показателем хотя бы на 20%, переходили в группу раннего перевода (рис. 1): пациенты 1-й группы (плацебо), не достигшие минимального улучшения, начали получать ГЛМ в дозе 50 мг/нед, а пациенты, которые до этого получали ГЛМ в дозе 50 мг/нед, начали получать его в дозе 100 мг/нед. У пациентов 3-й группы, даже если они не достигали минимального улучшения, доза и интервалы введения препарата не менялись. На 24-й неделе всех пациентов 1-й группы (плацебо) переводили на терапию 50 мг ГЛМ, а остальные получали препарат в той дозе, на которой они подошли к этому рубежу. На 104-й неделе двойная слепая стадия исследования прекращалась и начиналась стадия долгосрочного наблюдения (long-term extension).

Среди включенных в исследование пациентов в разных группах мужчин было от 70,5 до 73,9%, средний возраст составил 38,0–41,0 год, а средняя длительность АС – 9,5–16,0 лет. HLA-B27-позитивными были 81,8–84,6% больных. Увеит встречался в разных группах в 20,3–32,1% случаев, артриты – в 31,4–35,9%, псориаз – в 5,1–10,3%, дактилит – в 1,3–9,3% и энтезиты – в 30,8–40,7%. Среднее значение

индекса BASDAI во всех группах >6 баллов, а BASMI – от 2,0 до 5,0 баллов.

Первые результаты изучения эффективности ГЛМ при АС [3] показали, что через 14 нед терапии улучшения по ASAS20 достигли 59,4% пациентов во 2-й группе, 60,0% в 3-й и 21,8% в группе плацебо, а по ASAS40 – 43,5; 54,3 и 15,4% соответственно. Клинический эффект в комбинированной группе больных, получавших ГЛМ, был выше у лиц с высоким уровнем СРБ: при уровне СРБ > или ≤0,6 мг/дл ASAS20 достигли 66,1 и 49,5% больных соответственно, а при уровне СРБ > или ≤1,5 мг/дл – 70,3 и 51,9%. 50% улучшения по индексу BASDAI к 14-й неделе достигли 46 и 41% больных из групп ГЛМ и 15% из группы плацебо, а к 24-й неделе – 51; 48 и 15% соответственно. Интересно, что среди больных группы плацебо, которые на 16-й неделе перешли в другую терапевтическую группу и начали получать ГЛМ, на 24-й неделе ASAS20 достигли 50%, в то время как среди пациентов, перешедших с 50 на 100 мг ГЛМ, – только 16%. Следует подчеркнуть, что на клиническую эффективность ГЛМ не влияли такие параметры, как сопутствующая терапия базисными противовоспалительными препаратами и длительность заболевания. Кроме того, у больных за анализируемые полгода достоверно улучшились физические компоненты качества жизни, определяемые по опроснику SF-36, и качество ночного сна [4].

Также показано, что концентрация ГЛМ в сыворотке обычно имела дозопропорциональную зависимость и достигала стабильного уровня к 12-й неделе. Однако у пациентов 1-й группы, которые попали в группу раннего перевода, выявлялась более низкая медиана концентрации ГЛМ (0,36 µг/мл), чем у тех, у кого имелся клинически значимый эффект (0,59 µг/мл). Вместе с тем у 25 больных, которые из-за неэффективности ГЛМ в дозе 50 мг были переведены на дозу 100 мг, клинический эффект не зависел от концентрации препарата в сыворотке: у тех, кто достиг ASAS20 она составляла 0,9 µг/мл, а у тех, кто не достиг этого порогового значения эффективности, – 1,04 µг/мл. Этот результат показал, что клинический эффект ГЛМ связан не только с концентрацией препарата в сыворотке. В общей группе пациентов, получавших ГЛМ, отмечалась большая вариабельность содержания препарата в сыворотке, однако у пациентов с большей массой тела наблюдалась тенденция к более низкой концентрации препарата в крови.

В исследовании GO-RAISE, помимо клинических параметров эффективности, было уделено внимание изучению широкого круга биомаркеров острого воспаления, костеобразования, коагуляции, метаболизма и др. (более 90 биомаркеров). За первые 4 нед терапии в общей группе пациентов, леченных ГЛМ, достоверно улучшились 16 биомаркерных показателей (СРБ, гаптоглобин, сывороточный амилоид Р, комплемент, ICAM-1, VEGF и др.). После достижения к 14-й неделе первичной конечной точки исследования (ASAS20) было показано, что предикторами ответа, помимо уже известного СРБ, являются также фактор костного метаболизма PINP и воспалительный маркер – тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 (TIMP-1). Их базовые уровни лучше предсказывали эффективность терапии ГЛМ, чем только СРБ [5]. В этой же части работы было показано, что антитела к ГЛМ регистрировались у

4,1% пациентов, леченных данным препаратом, причем ни один из них не получал сопутствующую терапию МТ. Наибольший титр (1:2560) был выявлен у одного пациента 1-й группы, который в дальнейшем был переведен на дозу 100 мг. Большинство пациентов с антителами к ГЛМ имели более низкую концентрацию препарата в сыворотке. Однако такая низкая частота развития антител указывает на то, что их наличие практически не влияет на клиническую эффективность препарата и его безопасность. Редкое развитие антител к ГЛМ (4%) было подтверждено недавно и в реальной практике [6].

Помимо влияния на клинические, лабораторные и психометрические параметры, у 98 больных (1-я группа – 23 пациента, 2-я группа – 37, 3-я группа – 38) изучали динамику изменений, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [7]. Оценка результатов проводилась по индексу ASpiMRI-a (AS spine MRI-activity) [8, 9]. Уже через 14 нед терапии стандартизированные показатели воспаления по данным МРТ достоверно снизились в группах, получавших ГЛМ, на 37%, а к 104-й неделе – на 43%. В то же время в группе плацебо этот показатель даже увеличился на 11 и 10% соответственно, т. е. у пациентов появились новые очаги костно-мозгового воспаления. При сравнении МРТ-индекса с клинической картиной АС на фоне лечения достоверных корреляций с BASDAI, BASFI, интенсивностью боли в спине и длительностью утренней скованности не обнаружено ни на 14-й, ни на 104-й неделе терапии. Вместе с тем такой комбинированный индекс, как ASDAS, хорошо коррелировал с МРТ-признаками воспаления: чем выше был начальный индекс ASDAS, тем выше был начальный счет ASpiMRI и тем более выраженной была его положительная динамика. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе такого лабораторного показателя, как СРБ, который также достоверно коррелировал с МРТ-признаками воспаления: чем выше был начальный уровень СРБ, тем выше был счет ASpiMRI в начале исследования ($r=0,38$) и тем более положительной была динамика МРТ-воспаления в процессе лечения ГЛМ ($r=-0,44$). При анализе рентгенологического прогрессирования (по индексу mSASSS) на 2-м году исследования и еще через 2 года открытой фазы было показано [10], что ГЛМ в течение этого периода (4 года) не останавливает прогрессирование АС в позвоночнике независимо от дозы (50 или 100 мг). Так, изменения оценки mSASSS на 104-й неделе составляли в среднем $1,6 \pm 4,6$ в группе, перешедшей с плацебо на ГЛМ, $0,9 \pm 2,7$ в группе ГЛМ 50 мг и $0,9 \pm 3,9$ в группе ГЛМ 100 мг. К 208-й неделе (через 3,5–4 года терапии ГЛМ) средние изменения оценки mSASSS равнялись $2,1 \pm 5,2$ в группе, переведенной с плацебо на ГЛМ, $1,3 \pm 4,1$ в группе ГЛМ 50 мг и $2,0 \pm 5,6$ в группе ГЛМ 100 мг. Значительные изменения по сравнению с исходной оценкой (>2) наблюдались менее чем у трети больных – группа плацебо: 19/66 (28,8%); ГЛМ 50 мг: 29/111 (26,1%); ГЛМ 100 мг: 35/122 (28,7%). Менее выраженные рентгенологические изменения к 208-й неделе наблюдались у больных, которые не имели на момент начала исследования синдесмофитов (0,2 против 2,8 у пациентов с ≥ 1 синдесмофитом; $p < 0,0001$) и у которых исходный уровень СРБ был $\leq 1,5$ мг/дл (0,9 против 2,9 при уровне СРБ >1,5 мг/дл; $p = 0,0004$) [11]. Однако в более ранней публикации [12] было отмечено, что при МРТ у больных

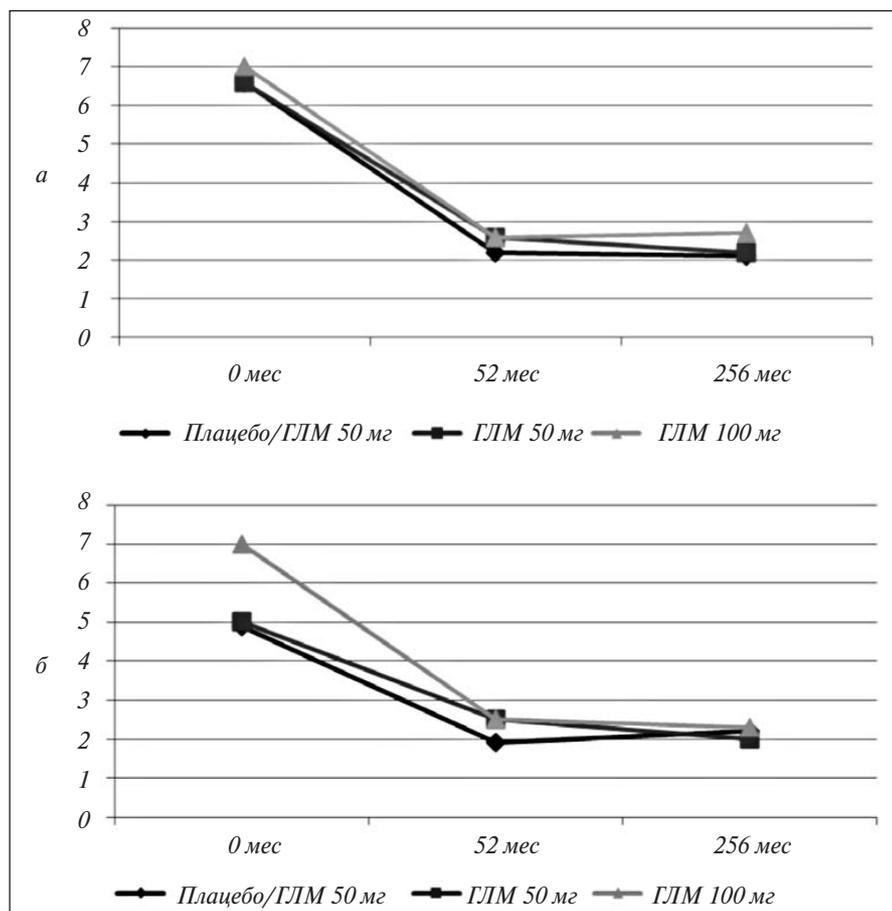


Рис. 2. Динамика ответа на терапию ГЛМ по BASDAI (а) и BASFI (б) в течение 5 лет

АС такой признак хронического воспаления, как жировая дегенерация (fatty degeneration), чаще выявлялся у леченных ГЛМ. Таким образом, по-видимому, подавление активного воспаления под действием ингибитора ФНО в позвонках приводит к жировой дегенерации, что в свою очередь может делать неявным уменьшение радиологического прогрессирования болезни.

Следует отметить, что краткосрочные нежелательные явления (НЯ) возникли у 86% больных, получавших ГЛМ, и у 77% пациентов, получавших плацебо [3]. В комбинированной группе пациентов, получавших ГЛМ, чаще, чем в группе плацебо (>5%), встречались такие НЯ, как назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, слабость, головная боль, диарея, эритема на месте инъекции и повышение уровня АЛТ и АСТ. Пациенты, получавшие до включения в исследование базисные противовоспалительные препараты (МТ, СУЛЬФ или ГХ) имели более низкую частоту НЯ, чем пациенты, раньше ими не леченные. Серьезные НЯ в группе плацебо встретились в 6,5% наблюдений, а во 2-й и 3-й группах – в 3,6 и 6,4% соответственно. Развития туберкулеза не наблюдалось ни у одного больного.

В 2012 г. была опубликованы 2-летние результаты исследования эффективности и переносимости ГЛМ, которое стало продолжением описанного выше исследования GO-RAISE [13]. К концу года (52 нед) в исследовании участвовали 313 (87,9%) больных, а к 104-й неделе – 290

(81,5%). Даже если у больных меняли лечебную тактику на 14-й неделе (плацебо на 50 мг ГЛМ, 50 мг ГЛМ на 100 мг ГЛМ) и они получали другую терапию с 16-й по 104-ю неделю исследования, в окончательный анализ их включали в зависимости от первоначальной принадлежности к определенной группе. Соответственно, к 104-й неделе исследования ASAS20 достигли 60% больных 2-й группы, 71,4% 3-й группы и 38,5% группы плацебо; ASAS40 – соответственно 55,8; 54,3 и 38,5%, а частичной ремиссии – 31,9; 30,7 и 21,8%. В то же время у пациентов из групп ГЛМ, которые не достигли минимального улучшения к 14-й неделе, отмечалась меньшая эффективность терапии по сравнению с пациентами, у которых уже после первых инъекций ГЛМ имелась явная положительная динамика. Так, среди больных 2-й группы, которые были переведены с 50 на 100 мг ГЛМ, к 52-й неделе достигли ASAS20 42,9%. Обращает на себя внимание то, что к 104-й неделе исследования индексы BASDAI и BASFI были <3 баллов, причем они раньше нормализовались у больных, которые изначально получали ГЛМ.

Частота НЯ к 104-й неделе исследования во всех группах была практически одинаковой и составляла соответственно 88; 94 и 96%. Однако частота серьезных НЯ несколько различалась. Так, в группе больных, получавших 100 мг ГМ, частота НЯ составила 14,5%, а серьезных инфекций – 4,2% по сравнению с 8,0 и 1,4% у больных, получавших 50 мг ГЛМ. При этом частота инфекционных осложнений в 1-й и 2-й группах была одинаковой.

Последние данные, характеризующие 5-летнюю эффективность, показывают, что из первоначально включенных в исследование 356 больных, к 252-й неделе осталось 254. Среди 102 покинувших исследование пациентов у 33 (9,3%) это было связано с развитием НЯ, а у 35 (9,8%) – с недостаточным эффектом терапии [14]. Долгосрочные данные показывают динамику ответа на лечение ГЛМ в течение всего периода наблюдения (рис. 2, а, б).

Обобщая данные о длительной эффективности и безопасности ГЛМ, можно отметить, что доза ГЛМ 100 мг переносилась хуже, чем доза 50 мг, при практически равной их клинической эффективности. А переносимость ГЛМ 50 мг соответствовала таковой всего класса ингибиторов ФНОα.

Таким образом, результаты представленного исследования позволяют сделать вывод, что ГЛМ у пациентов с АС приводит к развитию быстрого клинического и рентгенологического ответа, который сохраняется длительное время. Хотя при АС не проводилось сравнительных контролируемых исследований ГЛМ с другими ингибиторами ФНО, имеющиеся данные показывают, что его эффективность и

О Б З О Р Ы

переносимость у таких пациентов соответствуют таковым уже используемых в России ингибиторов ФНО α .

Значимым отличием ГЛМ от других моноклональных антител к ФНО является то, что его вводят подкожно один раз в месяц и пациент может делать это самостоятельно с

помощью одноразового автоинжектора или препарат может вводить медицинский персонал с помощью предварительно заполненных шприцев. Для всех показаний, в том числе и для АС, стандартной дозой ГЛМ является 50 мг с подкожным введением один раз в месяц.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244–79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.10.001>.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
- Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, 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*. 2008;58:3402–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23969>.
- Deodhar A, Braun J, Inman RD, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Sep;62(9):1266–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20233>.
- Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):674–80. DOI: 10.1136/ard.2010.148890. Epub 2011 Oct 28
- Rosas J, Llinares-Tello F, MartTn S, et al. Evaluation of serum level of golimumab and antibodies anti-golimumab in patients with rheumatic diseases: Results from a local registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 (Suppl 2): AB0389. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.3862.
- Braun J, Baraliakos X, Hermann KGA, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebocontrolled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:878–84. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200308.
- Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1126–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10883>.
- Baraliakos X, LandewO R, Hermann KG, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:730–4. DOI: 10.1136/ard.2004.029298.
- Braun J, van der Heijde D, Hermann KG, et al. The effect of anti-tumor necrosis factor therapy with golimumab on radiographic progression in definite ankylosing spondylitis: 4-year results. *Ann Rheum Dis*. 2013;71 (Suppl 3):249. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2243.
- Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1107–13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203075.
- Hermann KG, Braun J, X. Baraliakos. The effect of golimumab on structural spinal changes in ankylosing spondylitis: magnetic resonance imaging results of the placebo-controlled go-raise study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 (Suppl 3):338.
- Braun J, Deodhar A, Inman RD, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:661–7. DOI: 10.1136/ard.2011.154799.
- Deodhar A, Braun J, Inman R, et al. Long-term safety and efficacy of golimumab in the treatment of ankylosing spondylitis: results through 5 years of the go-raise trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 (Suppl 3):A283–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.880.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.