

# Применение моноклональных антител в качестве анальгетиков при хроническом болевом синдроме в нижней части спины: систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности

Нобел Будипутра, Хариста Лидиа Будипутри, Мишель Патрисиа Мулджоно

Университет Пелита Харапан, Тангеранг, Республика Индонезия

## Аннотация

**Введение.** Моноклональные антитела (мАТ) всё чаще рассматриваются как возможное средство для достижения частичного ответа при хроническом болевом синдроме (ХБС) в нижней части спины.

**Цель:** изучить эффективность и безопасность мАТ при ХБС в нижней части спины.

**Материалы и методы.** Проведены рандомизированные контролируемые исследования с участием взрослых пациентов, страдающих ХБС в нижней части спины и получавших мАТ, и контрольной группы, не получавшей мАТ. Выявляли изменение оценки по числовой оценочной шкале выраженности боли в нижней части спины (LBPI) и опроснику Роланда–Морриса для определения уровня инвалидизации (RMDQ), отражающие уменьшение боли, сопутствующей инвалидизации, а также риск нежелательных явлений. Нами подготовлен метаанализ и проанализированы риск систематических ошибок и доказательная сила каждого отдельного анализа.

**Результаты.** В обзор вошли 6 исследований, в которых участвовал в общей сложности 3851 пациент. Применение мАТ привело к значимому снижению оценки по LBPI и RMDQ: средневзвешенная разница  $-1,48$ ; 95% доверительный интервал (ДИ)  $(-2,63; -0,33)$ ,  $p = 0,01$ . На фоне применения танезумаба и фасинумаба отмечалось значимое снижение балла по LBPI (танезумаб – средневзвешенная разница  $-4,11$ ; 95% ДИ  $(-6,27)–(-1,95)$ ,  $p = 0,0002$ ; фасинумаб – средневзвешенная разница  $-0,24$ ; 95% ДИ  $(-0,47)–(-0,02)$ ;  $p = 0,04$ ) и RMDQ (танезумаб – средневзвешенная разница  $-3,72$ ; 95% ДИ  $(-5,48)–(-1,97)$ ;  $p < 0,0001$ ; фасинумаб – средневзвешенная разница  $-0,50$ ; 95% ДИ  $(-0,73)–(-0,26)$ ;  $p < 0,0001$ ). На фоне применения мАТ значимо увеличивался риск развития любых нежелательных явлений (отношение шансов  $1,23$ ; 95% ДИ  $1,06–1,43$ ;  $p = 0,007$ ), однако риск развития серьёзных нежелательных явлений не повышался (отношение шансов  $1,00$ ; 95% ДИ  $0,69–1,46$ ;  $p = 0,98$ ).

**Заключение.** В зависимости от препарата применение мАТ приводило к благоприятному исходу с уменьшением оценки по LBPI и RMDQ и было относительно безопасным.

**Ключевые слова:** моноклональное антитело; танезумаб; фасинумаб; фулранумаб; деносуаб; хроническая боль в нижней части спины; LBPI; RMDQ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 15811, Indonesia, Tangerang, Lippo Village, 1100 Jl. M.H. Thamrin Boulevard. Universitas Pelita Harapan. E-mail: charistalydia@gmail.com. Budiputri C.L.

**Для цитирования:** Будипутра Н., Будипутри Х.Л., Мулджоно М.П. Применение моноклональных антител в качестве анальгетиков при хроническом болевом синдроме в нижней части спины: систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(2):70–83.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1027>

Поступила 30.08.2023 / Принята в печать 20.10.2023 / Опубликовано 25.06.2024

# Monoclonal Antibodies as Analgesia of Chronic Low Back Pain: a Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety

Nobel Budiputra, Charista Lydia Budiputri, Michelle Patricia Muljono

Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Tangerang, Republic of Indonesia

## Abstract

**Introduction.** Monoclonal antibodies (mAb) emerged as a possible option in addressing the partial response to current treatment modalities in chronic low back pain (CLBP).

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of mAb for CLBP.

**Materials and Methods.** Randomized controlled trials on adult patients with CLBP who received mAb-therapy compared to those who did not as a control group. The result was the changes in Low Back Pain Intensity (LBPI) Numeric Rating Score and Roland–Morris Disability Questionnaire (RMDQ) indicating improved pain, disability, and the risk of adverse events. Meta-analysis, risk of bias, and confidence in the evidence for each analysis were assessed. We aimed at reviewing current treatment methods for degenerative lumbosacral spinal stenosis with an emphasis on surgical treatment methods.

**Results.** Six studies were included, with a total of 3851 participants. mAb significantly reduce LBPI and RMDQ score (weighted mean difference  $-1.48$ ; 95% CI  $-2.63$  to  $-0.33$ ;  $p = 0.01$ ). Tanezumab and fasinumab were significantly reduced both LBPI (weighted mean difference of  $-4.11$ ; 95% CI  $-6.27$  to  $-1.95$ ;  $p = 0.0002$  and weighted mean difference  $-0.24$ ; 95% CI  $-0.47$  to  $-0.02$ ;  $p = 0.04$  respectively) and RMDQ scores (weighted mean difference  $-3.72$ ; 95%  $-5.48$  to  $-1.97$  and weighted mean difference  $-0.50$ ; 95%  $-0.73$  to  $-0.26$  respectively, both  $p < 0.0001$ ). The mAb have significantly greater odds of any adverse events (OR 1.23; 95% 1.06 to 1.43;  $p = 0.007$ ) but no greater odds regarding serious adverse events (OR 1.00; 95% 0.69 to 1.46;  $p = 0.98$ ).

**Conclusion.** Depending on the types of drugs used, mAb had a favorable outcome and were relatively safe in reducing LBPI and RMDQ scores.

**Keywords:** monoclonal antibody; tanezumab; fasinumab; fulranumab; denosumab; chronic low back pain; LBPI; RMDQ

**Source of funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 15811, Indonesia, Tangerang, Lippo Village, 1100 Jl. M.H. Thamrin Boulevard. Universitas Pelita Harapan. E-mail: charistalydia@gmail.com. Budiputri C.L.

**For citation:** Budiputra N., Budiputri C.L., Muljono M.P. Monoclonal antibody as an analgesics management of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2): 70–83.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1027>

Received 30.08.2023 / Accepted 20.10.2023 / Published 25.06.2024

## Введение

Боль – переживание физического или эмоционального страдания, связанное с фактическим или возможным повреждением тканей<sup>1</sup>. С помощью боли организму передаётся сообщение об опасности. Хроническая боль приобретает патологический характер, утрачивая сигнальную функцию и приводя к страданиям пациента. Во всём мире боль в нижней части спины (НЧС) является частой причиной обращения за неотложной медицинской помощью, неспециализированной амбулаторной помощью и медицинской реабилитацией [1]. Даже после лечения у многих пациентов сохраняются стойкие болевые ощущения

и тяжёлые ограничения жизнедеятельности в течение не менее 3 мес после первого эпизода. Многие случаи хронической боли, особенно хронического болевого синдрома (ХБС) в НЧС, с трудом поддаются лечению, и применение имеющихся методов позволяет достичь лишь частичного ответа [2]. Моноклональные антитела (мАТ) могут компенсировать потребность в эффективном лечении у пациентов с ХБС в НЧС при отсутствии ответа на стандартную терапию или её плохой переносимости [3].

мАТ – это искусственные антитела, получаемые в медицинских целях из одной линии клеток животного или человека. Они состоят из крупных В-клеточных гликопротеинов – из двух тяжёлых и двух лёгких полипептидных цепей, соединённых дисульфидными связями с образованием Y-образного белка. Как правило, мАТ

<sup>1</sup> International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. URL: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>

получают из иммуноглобулинов класса Y (или IgG) [4]. Гипервариабельные участки каждой тяжёлой и лёгкой цепи, соединяясь, образуют место связывания антигена (участок связывания антигена). Кристаллизующиеся, или константные, фрагменты, отвечающие за эффекторную функцию, состоят из двух регулярных доменов [4, 5]. В ходе доклинических и клинических исследований были разработаны биотерапевтические препараты, адресно воздействующие на определённые цитокины, усиливающие и передающие болевые ощущения на фоне воспалительных процессов при ХБС в НЧС. Такими мишенями являются прежде всего фактор роста нервов (ФРН) и фактор некроза опухоли (ФНО) [5, 6]. Эффективность и безопасность применения мАТ при ХБС в НЧС по-прежнему недостаточно изучены.

**Целью** подготовки данного систематического обзора и метаанализа является оценка эффективности и безопасности применения мАТ при ХБС в НЧС.

## Материалы и методы

### Протокол и регистрация

В данном систематическом обзоре и метаанализе обобщены данные литературы в соответствии с Предпочтительными параметрами отчётности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA, 2021) [7]. Протокол это-

го обзора зарегистрирован в Международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO) под номером CRD42023449999.

### Стратегия поиска

Поиск по литературе охватывал исследования, опубликованные с января 2011 г. по июль 2023 г., независимо от языка публикации. Выполнен поиск по базам PubMed, NCBI, Google Scholar, Science Direct, Europe PMC и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 16.07.2023. Поисковые запросы для каждой базы указаны в табл. 1.

### Критерии включения и исключения

В настоящий систематический обзор включены данные о рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у пациентов старше 18 лет с ХБС в НЧС, получавших мАТ, в сравнении с пациентами, которые не получали соответствующей терапии. Так, к контрольной группе относили пациентов, которые получали плацебо либо плацебо в сочетании с другими препаратами, которые не относились к мАТ. Настоящее исследование включает пациентов с ХБС в НЧС продолжительностью более 12 нед или более 3 мес независимо от степени тяжести. Первичными переменными интереса были изменение оценки по числовой оценочной шкале выраженности

**Таблица 1.** Поисковые запросы – ключевые слова из указателя тематических медицинских заголовков (MeSH) по базам  
Table 1. Keywords (MeSH) that have been used in every database

База публикаций Database	Заголовок MeSH Medical subject heading	Количество исследований Number of studies found
PubMed	(«monoclonal antibody»[All Fields] AND «chronic low back pain»[All Fields]) AND («treatment»[All Fields])	47
NCBI	((«antibodies, monoclonal»[Supplementary Concept] OR «antibodies, monoclonal»[All Fields] OR «monoclonal antibodies»[All Fields] OR «antibodies, monoclonal»[MeSH Terms] OR («antibodies»[All Fields] AND «monoclonal»[All Fields]) OR («monoclonal»[All Fields] AND «antibodies»[All Fields])) AND (chronic[All Fields] AND («low back pain»[MeSH Terms] OR («low»[All Fields] AND «back»[All Fields] AND «pain»[All Fields]) OR «low back pain»[All Fields])) AND («therapy»[Subheading] OR «therapy»[All Fields] OR «treatment»[All Fields] OR «therapeutics»[MeSH Terms] OR «therapeutics»[All Fields])) AND («randomized controlled trial»[All Fields] OR «randomized controlled trials as topic»[MeSH Terms] OR «randomized controlled trial»[All Fields] OR «randomised controlled trial»[All Fields]) AND («2010/01/01»[PubDate] : «2023/12/31»[PubDate])	2017
Google Scholar	“monoclonal antibody” AND “chronic low back pain” AND “treatment” AND “randomized controlled trial”	399
Science Direct	«monoclonal antibody» AND «chronic low back pain» AND «treatment» AND «randomized controlled trial»	48
Europe PMC	«monoclonal antibody» AND «chronic low back pain» AND «treatment» AND Randomized Controlled Trial AND (((SRC:MED OR SRC:PMC OR SRC:AGR OR SRC:CBA) NOT (PUB_TYPE:»Review»)))	86
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	“monoclonal antibody” AND “chronic low back pain” AND “treatment” AND “randomized controlled trial”	18

боли в НЧС (LBPI) и опроснику Роланда–Морриса для оценки инвалидизации (RMDQ), отражающие уменьшение связанной с болью инвалидизации. Вторичной переменной интереса являлся риск развития нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получающих МАТ, и в контрольных группах. В обзор не включали исследования у животных; нерандомизированные контролируемые исследования; исследования, результаты которых не были представлены в виде полнотекстовых публикаций; исследования, в которых использовался только активный контроль (без плацебо); исследования, в которых участвовали пациенты с перенесёнными или сохраняющимися заболеваниями позвоночника (например, злокачественными новообразованиями, переломами и другими травмами, спондилоартритом, инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, перенесёнными хирургическими вмешательствами на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, психическими расстройствами). Перед включением обзоры литературы были проанализированы на предмет ссылок на исследования, которые могли быть включены в метаанализ.

### Получение данных

Данные собирали в стандартном формате, включая цитаты из публикаций исследований, демографические характеристики (возраст, пол) участников, количество пациентов, суточные дозы, схемы лечения, класс МАТ, терапевтические мишени МАТ, сравнительные характеристики, исходы и НЯ для анализа безопасности. НЯ в контексте настоящего исследования анализировали, исходя из количества участников, сообщивших о каком-либо явлении за время лечения.

### Оценка качества и риск систематической ошибки во включённых исследованиях

Авторы провели предварительный поиск и оценку качества каждого включённого исследования по шкале Джадада для рандомизированных контролируемых исследований, где оценка 3–4 соответствует умеренно высокому качеству исследований. Для сравнения оценка выше 4 означает высокое качество исследований [8].

Авторы, работавшие над систематическим обзором, оценивали риск систематической ошибки согласно алгоритму в Кокрейновском руководстве по систематическим обзорам вмешательств [8]. Действия в рамках оценки составляли 7 следующих этапов:

- генерация случайных последовательностей;
- сокрытие распределения;
- ослепление (данных участников и персонала);
- ослепление (оценки исходов);
- неполные данные об исходах;
- выборочное сообщение об исходах;
- «другие систематические ошибки» (сопоставимость группы лечения и контрольной группы при включении в исследование, ошибка распределения после рандомизации в исследованиях с кластерным анализом).

С учётом полученной информации каждому из включённых исследований присваивали один из уровней риска:

- низкий риск систематической ошибки;
- неопределённый риск систематической ошибки;
- высокий риск систематической ошибки.

При необходимости обращались к авторам за разъяснениями, а разногласия с авторами обзора разрешали путём дискуссии. Доказательную силу каждого анализа определяли согласно Системе оценки, разработки и изучения рекомендаций (GRADE) [9].

### Статистический анализ

Для проведения метаанализа использовали программное обеспечение «Review Manager v. 5.4». Первичной переменной интереса настоящего исследования стало различие оценок по шкале LBPI и опроснику RMDQ. Средневзвешенная разница и 95% доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны для изменений по сравнению с исходной оценкой в группе МАТ и контрольной группе. Для риска развития НЯ в обеих группах были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ. Степень неоднородности оценивали по статистике  $I^2$ . При значении  $I^2 < 25\%$  неоднородность была низкой, при значении 26–50% – умеренной, при значении  $> 50\%$  – высокой. Модель со случайными эффектами использовали при  $I^2 > 50\%$  или  $p < 0,1$ ; модель с фиксированными эффектами для объединения данных – при  $I^2 \leq 50\%$  и  $p > 0,1$ . Подгруппы данных анализировали отдельно для каждого препарата (деносуамаб, фасинумаб, танезумаб, фулнарумаб).

### Результаты

#### Результаты поиска

Были изучены 2443 записи. Проведена проверка на соответствие исследований критериям включения, после которой из выборки исключили дублирующие исследования; исследования, не связанные с МАТ или ХБС в НЧС; исследования на животных; нерандомизированные контролируемые исследования; обзоры литературы; исследования с неподходящим типом контроля; исследования, результаты которых не были представлены в виде полнотекстовых публикаций. В соответствии с алгоритмом PRISMA в данный обзор вошли 6 клинических исследований (рис. 1).

Исследования, включённые в настоящий обзор, оценивали по шкале Джадада. Все они были признаны высококачественными (табл. 2) и соответствовали критериям включения в обзор.

В общей сложности в обзор было включено 6 исследований с 2223 участниками в группах МАТ и 1628 участниками в контрольных группах. Все включённые исследования являлись двойными слепыми исследованиями, проведёнными в параллельных группах. Первичной переменной интереса во всех исследованиях, за исключением одного, было изменение оценок по LBPI и RMDQ. В 5 из 6 исследований изучали МАТ к ФРН, а в 1 исследовании – активатор рецепторов к лиганду транскрипционного фактора NF-κB (RANKL).

В 6 исследованиях оценивали эффективность мАТ при ХБС в НЧС по уменьшению оценки по LBPI при их применении. Сводная информация об исследовании приведена в Приложениях 1 и 2 на сайте журнала и в табл. 3 Из этих исследований 5 включены в метаанализ для сравнения эффективности применения мАТ по сравнению с плацебо в отношении уменьшения оценки по LBPI. Метаанализ показал, что группы мАТ превосходят группы плацебо по снижению оценки по LBPI, демонстрируя статистически значимое различие (средневзвешенная разница  $-0,23$ ; 95% ДИ  $(-0,31)-(-0,15)$ ;  $p \leq 0,001$ ) и вы-

сокую достоверность. Однако при анализе была обнаружена умеренная неоднородность ( $I^2 = 26\%$ ; модель с фиксированными эффектами). Анализ данных в подгруппах проводили отдельно для каждого препарата. Значимое уменьшение балла по LBPI показали танезумаб (средневзвешенная разница  $-0,29$ ; 95% ДИ  $(-0,39)-(-0,19)$ ;  $p \leq 0,001$ ) и фасинумаб (средневзвешенная разница  $-0,29$ ; 95% ДИ  $(-0,47)-(-0,02)$ ;  $p = 0,04$ ). В то же время фулнарумаб показал незначимое уменьшение оценки по LBPI по сравнению с плацебо (средневзвешенная разница  $-0,02$ ; 95% ДИ  $(-0,18)-(-0,13)$ ;  $p = 0,76$ ; рис. 2).

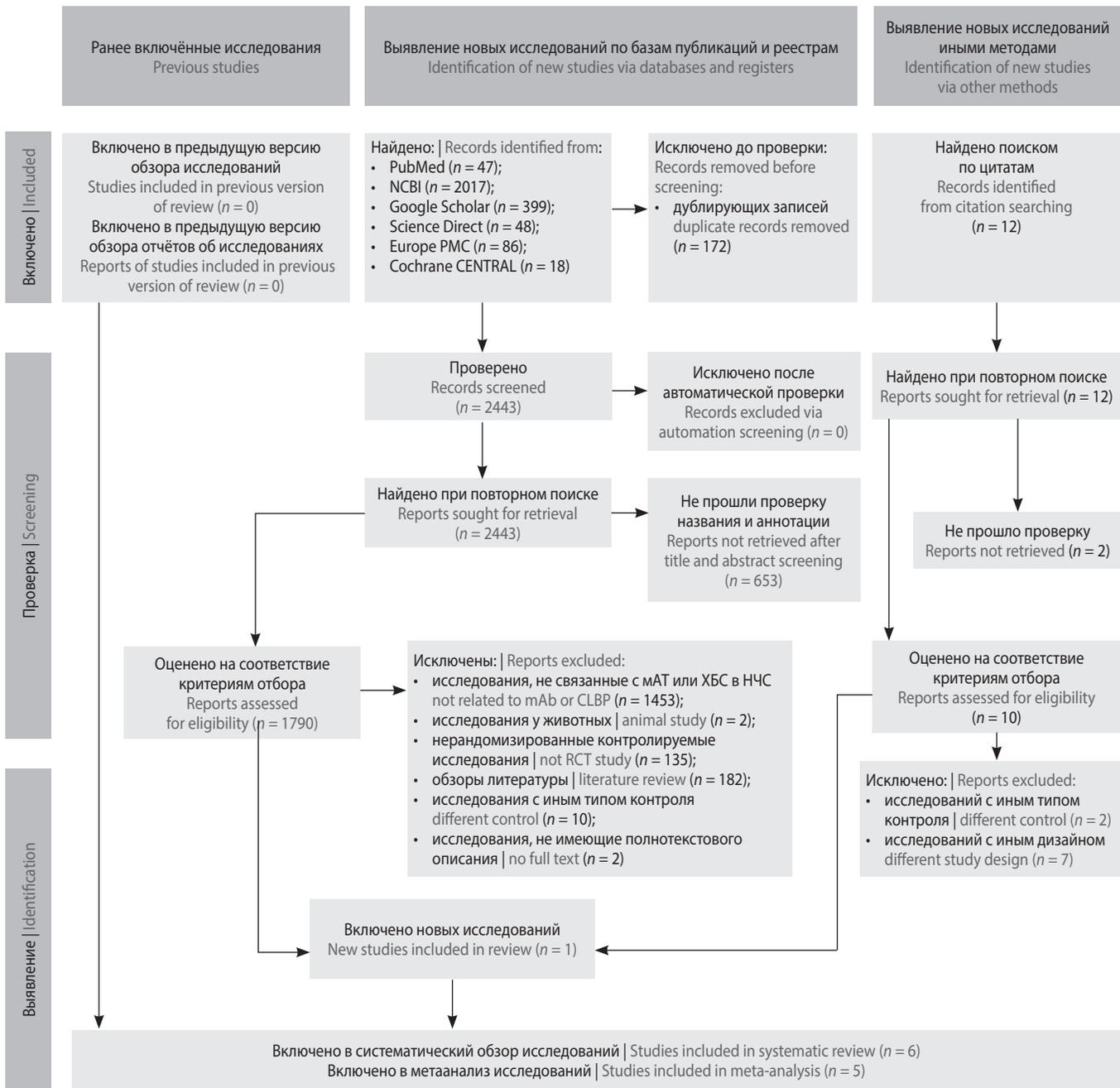


Рис. 1. Схема для включённого исследования (PRISMA).

Fig. 1. PRISMA flow diagram for the included study.

Таблица 2. Риск систематической ошибки во включённых исследованиях согласно специализированному кокрейновскому алгоритму

Table 2. Risk of bias in included studies based on Cochrane Risk of Bias Tool

Исследование Study	Генерация случайных последовательностей Random sequence generation)	Скрытие распределения Allocation concealment	Ослепление данных участников и персонала Blinding of participants and personnel	Ослепление оценки исходов Blinding of outcome assessment	Неполнота данных (высокая < 80%) Incomplete data (high < 80%)	Выборочное сообщение об исходах Selective reporting	Другие систематические ошибки Other bias
Markman J.D. et al. (2020)	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Высокий High	Низкий Low	Низкий Low
Katz N. et al. (2011)	Неизвестно Unclear	Неизвестно Unclear	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Неизвестно Unclear
Kivitz A.J. et al. (2013)	Неизвестно Unclear	Неизвестно Unclear	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Неизвестно Unclear
Dakin P. et al. (2021)	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Неизвестно Unclear	Низкий Low	Низкий Low	Неизвестно Unclear
Sanga P. et al. (2016)	Высокий High	Неизвестно Unclear	Низкий Low	Низкий Low	Высокий High	Низкий Low	Неизвестно Unclear
Cai G. et al. (2018)	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low	Низкий Low

Таблица 3. Изменение оценки по LBPI и RMDQ по сравнению с исходной оценкой ( $M \pm m$ )

Table 3. LBPI and RMDQ score changes from baseline to endpoint ( $M \pm m$ )

Автор (год) Author (year)	Изменение оценки по LBPI по сравнению с исходной оценкой Changes in LBPI score from baseline		Изменение оценки по RMDQ по сравнению с исходной оценкой Changes in RMDQ score from baseline		Продолжительность лечения, нед Duration of treatment
	группа МАТ monoclonal antibody group	контрольная группа control group	группа МАТ monoclonal antibody group	контрольная группа control group	
Markman J.D. et al. (2020)	Н. д.   NA	Н. д.   NA	Н. д.   NA	Н. д.   NA	16
Katz N. et al. (2011)	-3,17 ± 0,24	-2,41 ± 0,34	Н. д.   NA	Н. д.   NA	6
Kivitz A.J. et al. (2013)	-1,97 ± 0,29	-1,25 ± 0,16	-2,82 ± 0,42	-1,75 ± 0,29	16
Dakin P. et al. (2021)	-2,41 ± 2,04	-1,9 ± 2,1	-6,28 ± 5,30	-3,8 ± 4,5	16
Sanga P. et al. (2016)	-2,05 ± 1,98	-2,0 ± 2,17	Н. д.   NA	Н. д.   NA	12
Cai G. et al. (2018)	-6,0 ± 2,0	-3,0 ± 1,9	-1,6 ± 1,4	-1,8 ± 1,3	26

Примечание. Н. д. — нет данных.

Note. NA — not accessed.

В метаанализ включены 3 исследования для сравнения эффективности МАТ с точки зрения уменьшения оценки по RMDQ. Анализ показал превосходство группы МАТ в снижении оценки по RMDQ по сравнению с плацебо со значимым различием (средневзвешенная разница -0,27; 95% ДИ (-0,36)–(-0,17);  $p < 0,001$ ) и высокой достоверностью. Тем не менее при  $I^2 = 25\%$  анализ пока-

зывал низкую неоднородность. Анализ данных в подгруппах показал, что при применении фасинумаба и танезумаба отмечалось значимое снижение оценки по RMDQ: фасинумаб – средневзвешенная разница -0,50; 95% ДИ (-0,73)–(-0,26);  $p < 0,0001$ ; танезумаб – средневзвешенная разница -0,24; 95% ДИ (-0,34)–(-0,13);  $p < 0,0001$  (рис. 3).

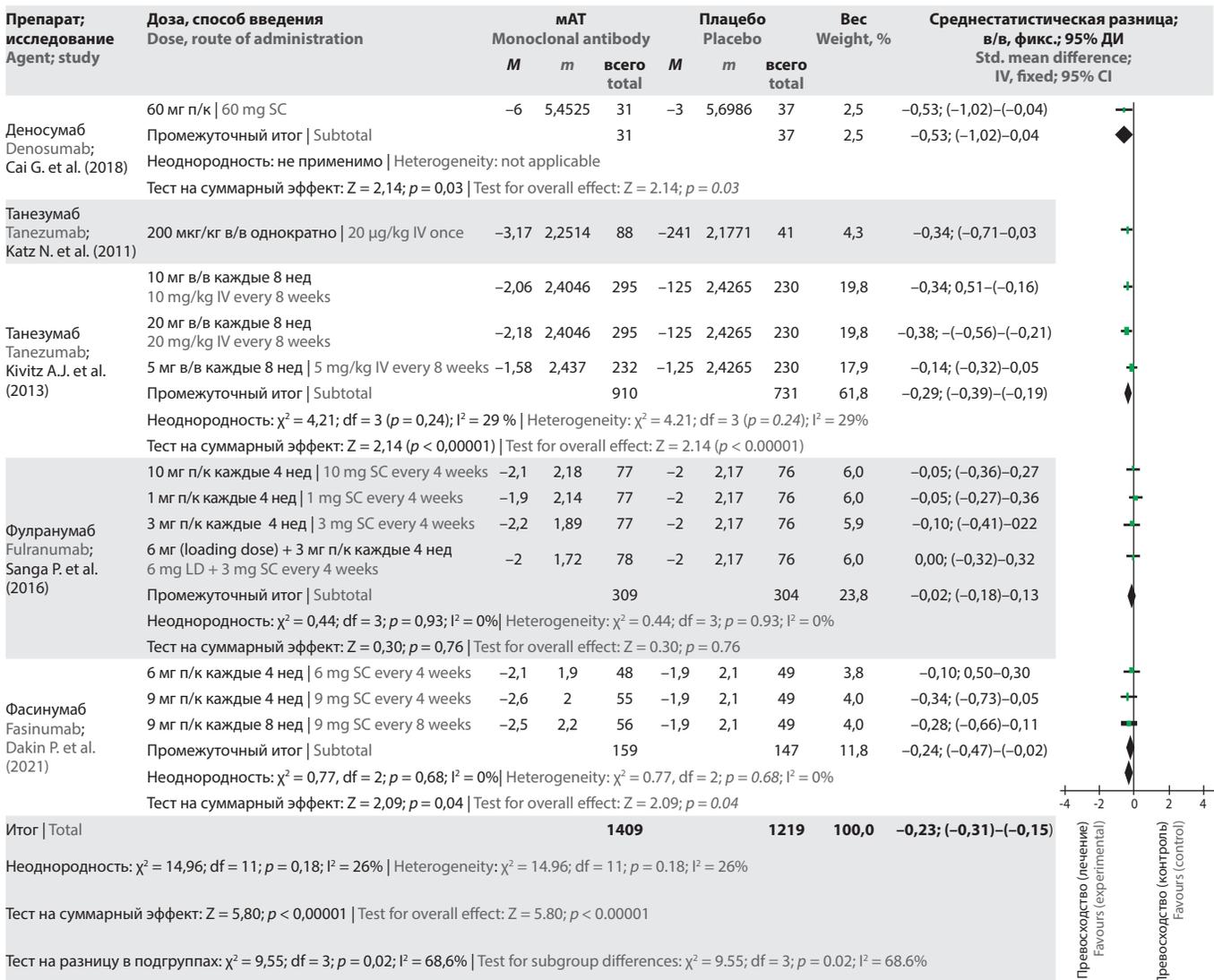


Рис. 2. Влияние различных МАТ в зависимости от типа препарата по сравнению с плацебо на изменение оценки по LBPI по сравнению с исходной оценкой.

Здесь и на рис. 3–5: квадрат (\*) обозначает влияние отдельных исследований; размер квадрата отражает вес конкретного исследования в общем анализе; чёрная линия (–) обозначает ДИ; ромб (♦) обозначает общее (суммарное) влияние; границы ромба обозначают ДИ. В/в – внутривенно; п/к – подкожно.

Fig. 2. Effect of monoclonal antibodies divided by each type of drug compared with placebo by LBPI score changes from baseline.

Here and in Figs. 3–5: (\*) this square represents the individual studies effect. The square size varies to reflect the weight a particular study has in the overall analysis; (–) the black line represents the CIs of a study; (♦) the diamond represents the overall or summary effect. The outer edges of the diamond represent the CIs. IV – intravenously; SC – subcutaneously.

К наиболее распространённым НЯ в группе танезумаба относились артралгия (n = 128), тошнота (n = 108) и головная боль (n = 90). При этом в группе фасинумаба наиболее часто встречались артралгия (n = 52), головная боль (n = 27) и назофарингит (n = 27). Наиболее распространённые НЯ в группе фулранумаба – боль в спине (n = 47), артралгия (n = 46) и инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (n = 45). Применение деносумаба, в отличие от других МАТ, редко сопровождалось НЯ. К наиболее распространённым НЯ относились головная боль или головокружение (n = 10) и психологические нарушения (n = 10), чего не наблюдалось при использовании других

препаратов [10] (табл. 4). В некоторых исследованиях регистрировались серьёзные НЯ, которыми считались состояния, требующие срочной госпитализации и потенциально приводящие к смертельному исходу. Наиболее частыми серьёзными НЯ были нарушения со стороны скелетной, мышечной и соединительной ткани, требующие оперативного вмешательства (перелом бедренной кости, перелом надколенника, протрузия межпозвоночного диска, травма мениска) [11, 12]. К очень редким серьёзным НЯ относились геморрагический инсульт (фасинумаб, 9 мг подкожно) [12], радикуллопатия поясничного отдела позвоночника (фулранумаб, 6 мг [нагрузочная доза] + 3 мг), перифери-

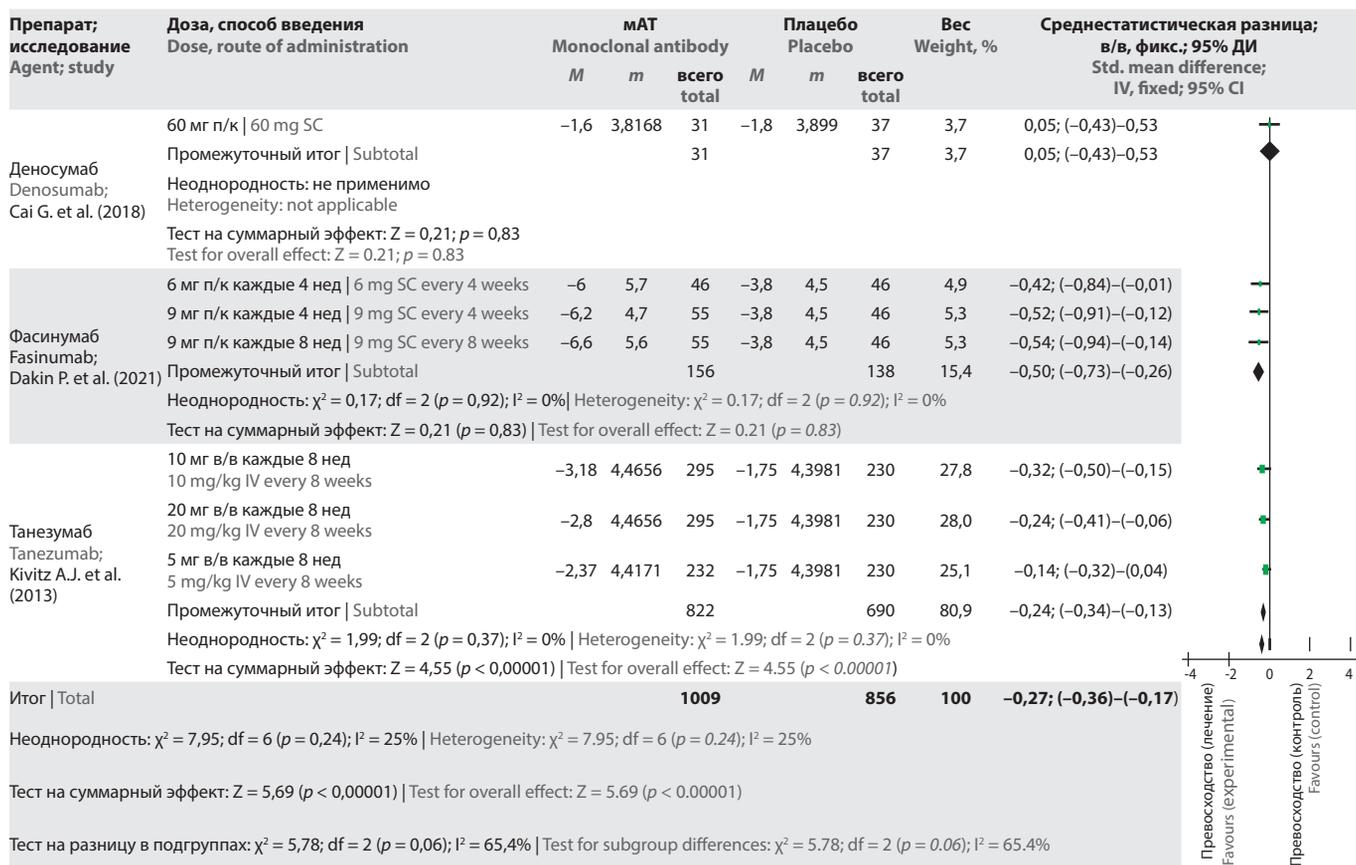


Рис. 3. Влияние различных МАТ в зависимости от типа препарата по сравнению с плацебо на изменение оценки по RMDQ по сравнению с исходной оценкой.

Fig. 3. Effect of monoclonal antibodies divided by each type of drug compared with placebo by RMDQ score changes from baseline.

ческая нейропатия (фулранумаб, 10 мг) [13]. При применении танезумаба отмечались и другие НЯ (без уточнения дозы): головная боль, пневмония, тромбоз глубоких вен и тромбоз эмболия лёгочной артерии, которые не привели к смертельному исходу в период исследования [11].

Согласно результатам метаанализа 6 исследований, значимо более высокий риск НЯ отмечался при применении МАТ по сравнению с плацебо: ОШ = 1,23; 95% ДИ 1,06–1,43;  $p = 0,007$ . При  $I^2 = 29\%$  анализ показывал умеренную неоднородность (рис. 4). Однако метаанализ не продемонстрировал более высокого риска серьёзных НЯ при применении МАТ по сравнению с плацебо: ОШ = 1,00; 95% ДИ 0,69–1,46;  $p = 0,98$  (рис. 5).

#### Риск систематической ошибки во включённых исследованиях

Риск выявления систематической ошибки был низок в нескольких исследованиях: генерация случайных последовательностей ( $n = 3$ ; 50%), сокрытие распределения ( $n = 3$ ; 50%), ослепление данных участников и персонала ( $n = 6$ ; 100%), ослепление оценки исходов ( $n = 5$ ; 83%), неполнота данных ( $n = 4$ ; 67%), выборочное сообщение об исходах ( $n = 6$ ; 100%), другие систематические ошибки ( $n = 2$ ; 33%; табл. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Эффективность

В настоящих систематическом обзоре и метаанализе проанализированы эффективность и безопасность МАТ при ХБС в НЧС. Применение МАТ значимо уменьшает выраженность боли и инвалидизацию по сравнению с плацебо, что отражает оценка по LBPI и RMDQ.

Танезумаб – приближенное к человеческому МАТ подкласса IgG2 к ФРН, активирующее рецепторы ноцицептивных нейронов к trkA. Такой процесс подавления ФРН развивается при остром и хроническом болевом синдроме, представляя собой принципиально новый механизм действия, отличающий его от опиоидов и нестероидных противовоспалительных средств. Танезумаб препятствует поступлению болевых сигналов от кожи, мышц и внутренних органов в центральную нервную систему. Наше исследование показало значимое влияние танезумаба на уменьшение оценки по LBPI и RMDQ. Танезумаб изначально применялся для лечения среднетяжёлых и тяжёлых ХБС при остеоартрозе тазобедренного и коленного суставов и ХБС в НЧС. Исследование М.Т. Vrown и соавт. продемонстрировало преимущество танезумаба с точки зрения обезболивания, а также улучшения физического

Таблица 4. НЯ, которые регистрировались при применении каждого препарата

Table 4. Adverse events with each agent

Препарат (всего пациентов с НЯ)* Agent (total patients with adverse events, n)*	Наиболее распространённые НЯ, n (%) Most common adverse events, n (%)	Наименее распространённые НЯ Least common adverse events
Танезумаб Tanezumab (954)	Головная боль, 90 (9,43%); артралгия, 128 (13,41%); тошнота, 108 (11,32%); головокружение, 55 (5,76%); парестезия, 93 (9,74%) Headache 90 (9.43%); arthralgia 128 (13.41%); nausea 108 (11.32%); dizziness 55 (5.76%); parasthesia 93 (9.74%)	Боль в спине (4,08%); назофарингит (4,50%); запор (5,87%); инфекции верхних дыхательных путей (4,82%); невралгия (0,1%); гиперестезия (2,83%); гипестезии (2,51%); боль в конечностях (4,71%); периферический отёк (2,20%) Back pain (4.08%); nasopharyngitis (4.50%); constipation (5.87%); upper respiratory tract infection (4.82%); neuralgia (0.1%); hyperesthesia (2.83%); hypoesthesia (2.51%); pain in extremity (4.71%); peripheral edema (2.20%)
Фасинумаб Fasinumab (160)	Артралгия, 52 (32,5%); головная боль, 27 (16,88%); назофарингит, 27 (16,88%); парестезия, 24 (15,00%); тошнота, 12 (7,5%) Arthralgia, 52 (32.5%); headache, 27 (16.88%); nasopharyngitis, 27 (16.88%); paresthesia, 24 (15.00%); nausea, 12 (7.5%)	Головокружение (8,75%); гипестезия (8,75%); диарея (7,50%); боль в конечностях (7,50%); инфекции верхних дыхательных путей (5,63%); инфекции мочевыводящих путей (6,88%); боль в спине (5,63%) Dizziness (8.75%); hypoesthesia (8.75%); diarrhea (7.50%); pain in extremity (7.50%); urinary tract infection (6.88%); upper respiratory tract infection (5.63%); back pain (5.63%)
Фулранумаб Fulranumab (259)	Боль в спине, 47 (18,15%); артралгия, 46 (17,76%); инфекции верхних дыхательных путей, 45 (17,37%); парестезия, 43 (16,60%); диарея, 37 (14,29%); головная боль, 36 (13,90%); гипестезия, 34 (13,13%) Back pain, 47 (18.15%); arthralgia, 46 (17.76%); upper respiratory tract infection, 45 (17.37%); paresthesia, 43 (16.60%); diarrhea 37 (14.29%); headache, 36 (13.90%); hypoesthesia, 34 (13.13%)	Боль в конечности (12,74%); синусит (11,97%); назофарингит (11,58%); периферический отёк (10,42%) Pain in extremity (12.74%); sinusitis, (11.97%); nasopharyngitis (11.58%); edema peripheral (10.42%)
Деносумаб Deposumab (27)	Головная боль и головокружение, 10 (37,00%); психологические нарушения (недомогание, бессонница, подавленность), 10 (37,00%); болезненность и ригидность опорно-двигательного аппарата, 9 (33,33%) Headache 10 (37.00%); psychological effects (malaise, insomnia, and depression), 10 (37.00%); musculoskeletal pain and stiffness (spasm), 9 (33.33%)	Гриппоподобное состояние (18,52%) Flu-like (18.52%)

Примечание. \*У каждого пациента могло развиваться более 1 НЯ.

Note. \*Each patient may have more than one adverse event.

функционирования и общей оценки пациентом лечения по сравнению с плацебо при болезненном артрите тазобедренного сустава [14]. В других клинических исследованиях изучалась роль подавления ФРН при нейропатиях. Исследование С. Bramson и соавт. показало эффективность обезболивания при использовании танезумаба у пациентов с диабетической периферической нейропатией [16]. Кроме того, было установлено, что применение препарата в более высоких дозах уменьшает

боль при постгерпетической невралгии, однако результаты были незначимыми [15]. К частым НЯ, наблюдавшимся в предыдущих исследованиях танезумаба, относятся периферические нарушения чувствительности (парестезии, гипестезии), головная боль, артралгии, боль в конечностях, инфекционные заболевания мочевыводящих путей, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Перечень НЯ соответствовал данным, полученным в настоящем исследовании.

Препарат; исследование Agent; study	Доза, способ введения Dose, route of administration	мАТ Monoclonal antibody		Плацебо Placebo		Вес Weight, %	ОШ (метод Мантеля–Хензеля, случайный); 95% ДИ Odds ratio (M-H, random); 95% CI
		явления events	всего total	явления events	всего total		
Деносуаб   Denosumab; Cai G. et al. (2018)	60 мг п/к 60 mg SC	27	31	25	37	1,4	3,24; 0,92–11,37
Фасинумаб   Fasinumab; Dakin P. et al. (2021)	6 мг п/к каждые 4 нед 6 mg SC every 4 weeks	41	139	52	140	6,8	0,71; 0,43–1,17
	9 мг п/к каждые 4 нед 9 mg SC every 4 weeks	63	139	52	140	7,3	1,40; 0,87–2,26
Танезумаб   Tanezumab; Katz N. et al. (2011)	9 мг п/к каждые 8 нед 9 mg SC every 8 weeks	56	140	52	140	7,2	1,13; 0,70–1,83
	200 мкг/кг в/в однократно 200 µg/kg IV once	50	88	27	41	3,4	0,68; 0,32–1,48
Танезумаб   Tanezumab; Kivitz A.J. et al. (2013)	10 мг в/в каждые 8 нед 10 mg/kg IV every 8 weeks	171	295	120	230	11,1	1,26; 0,89–1,79
	20 мг в/в каждые 8 нед 20 mg/kg IV every 8 weeks	190	295	120	230	11,0	1,66; 1,17–2,36
Танезумаб   Tanezumab; Markman J.D. et al. (2020)	5 мг в/в каждые 8 нед 5 mg/kg IV every 8 weeks	141	232	120	230	10,3	1,42; 0,98–2,05
	10 мг   mg 5 мг   mg	211 191	407 407	189 189	409 409	14,3 14,2	1,25; 0,95–1,65 1,03; 0,78–1,38
Фулранумаб   Fulranumab; Sanga P. et al. (2016)	10 мг п/к каждые 4 нед 10 mg SC every 4 weeks	66	86	58	76	3,7	1,02; 0,49–2,12
	1 мг п/к каждые 4 нед 1 mg SC every 4 weeks	59	77	58	76	3,6	1,02; 0,48–2,15
	3 мг п/к каждые 4 нед 3 mg SC every 4 weeks	64	77	58	76	3,2	1,53; 0,69–3,39
	6 мг (loading dose) + 3 мг п/к каждые 4 нед 6 mg LD + 3 mg SC every 4 weeks	70	78	58	76	2,5	2,72; 1,10–6,70
Итого   Total		<b>2491</b>		<b>2310</b>	<b>100,0</b>	<b>1,23</b>	<b>1,06–1,43</b>
Всего явлений   Total events		1400		1178			
Неоднородность: Tau <sup>2</sup> = 0,02; χ <sup>2</sup> = 18,37; df = 13 (p = 0,14); I <sup>2</sup> = 29%   Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0,02; χ <sup>2</sup> = 18,37; df = 13 (p = 0,14); I <sup>2</sup> = 29%							
Тест на разницу в подгруппах: Z = 2,69 (p = 0,007)   Test for subgroup differences: Z = 2,69 (p = 0,007)							

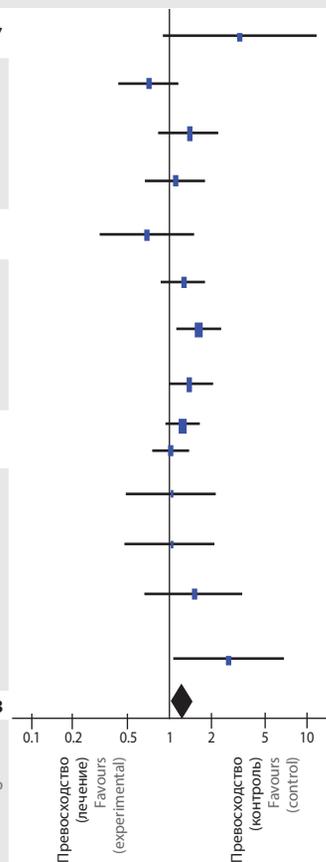


Рис. 4. НЯ (безопасность) при применении мАТ при ХБС в НЧС по сравнению с плацебо.

Fig. 4. Adverse events (safety) of monoclonal antibody compared to placebo for CLBP.

Введение фасинумаба (6 или 9 мг подкожно, 9 мг внутривенно) значительно уменьшало выраженность боли и инвалидизацию, что отражает оценка по LBPI и RMDQ. Также применение фасинумаба уменьшало боль в суставах и улучшало физическую функцию у пациентов с остеоартрозом тазобедренного или коленного сустава [16]. Наше исследование, как и проведённые ранее, показало в целом хорошую переносимость фасинумаба [16].

Наше исследование показало отсутствие значимого улучшения оценки по LBPI независимо от дозы фулранумаба. A.J. Mayorga и соавт., сравнивая действие фулранумаба, плацебо и оксикодона, установили значимо более высокую частоту ответа в группах фулранумаба, чем в группе оксикодона, при отсутствии значимого различия между двумя группами фулранумаба и группами плацебо [17]. В то же время Управление США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами приостановило исследования антител к ФРН [17, 18]. Тем не менее данные пациентов, которым не было отменено лечение, показывают, что в группе оксикодона частота прекращения лечения в связи с НЯ, развившимися или усугубившимися

на его фоне, оказалась выше, чем в группах фулранумаба и плацебо. Фулранумаб во всех дозах характеризовался минимальной частотой развития НЯ и в целом хорошо переносился, что подтверждается другими исследованиями [17, 18].

Приближенным к человеческому мАТ является антитело, у которого при помощи методов биоинженерии оба типа цепей оказываются сходными с человеческими. В приближенной к человеческой цепи участки варибельных доменов, обеспечивающие комплементарность, обычно получены у другого биологического вида или синтезированы. При этом оставшая цепь имеет структуру, соответствующую человеческой. Степень приближенности к человеческой структуре оценивается по итоговой аминокислотной последовательности, а не по методологии получения антитела, которая может включать в себя иные методики, помимо переноса участка. В варибельном домене приближенной к человеческой цепи присутствует аминокислотная последовательность варибельного участка, более близкая к аминокислотным последовательностям человека, чем к аминокислотным последовательностям



Рис. 5. Серьёзные НЯ (безопасность) при применении МАТ при ХБС в НЧС по сравнению с плацебо.

Fig. 5. Serious adverse events (safety) of monoclonal antibody compared to placebo for CLBP.

других видов [19]. Приближенное к человеческому МАТ получают путём переноса гипервариабельных участков мышинных лёгкой и тяжёлой цепей на каркасный участок человеческого антитела. В результате молекулы можно считать приближенными к человеческим приблизительно на 95% [19]. Человеческие МАТ (фулранумаб, фасинумаб) – это МАТ, полученные от животных с генами иммуноглобулинов человека. Такие трансгены содержат фрагменты вариабельных участков, обеспечивающие рекомбинацию человеческих антител и генов инактивированных эндогенных иммуноглобулинов у животных, что позволяет вырабатывать полностью человеческие МАТ.

Ранее изучались МАТ, воздействующие на определённые цитокины, усиливающие и передающие болевые ощущения при ХБС в НЧС, прежде всего ФРН и ФНО [6]. Танезумаб, фасинумаб и фулранумаб представляют собой МАТ к ФРН. ФРН – плейотропный нейротрофин, играющий важную роль в возникновении и поддержании ноцицептивной и нейропатической боли. Кроме того, ФРН участвует в формировании хронической боли [3]. Установлено, что ФРН экспрессируется практически сразу в ответ

на секрецию медиаторов воспаления, участвующих в передаче нейрогенной боли (интерлейкин-1, ФНО-α) [20, 21]. Более того, ФРН участвует в периферической сенсилизации и, следовательно, сенсилизации ноцицептивных нейронов в ответ на болевые стимулы, увеличивая активность ионных каналов и рецепторов на первичных афферентных нервных волокнах и усиливая выброс медиаторов боли (в частности, вещества Р), а значит, болевой ответ [4, 22]. В настоящее время ведутся исследования действия инфликсимаба, МАТ к ФНО, при ХБС в НЧС [23]. Возможно, результаты исследований позволят оптимизировать выбор МАТ при хронической боли в спине.

В одном из исследований предпочтение отдаётся деносумабу как МАТ, воздействующему на RANKL. Деносумаб показал значимое улучшение оценки по LBPI, однако улучшение оценки по RDMQ было незначимым. Другое проспективное когортное исследование эффективности деносумаба при боли в спине у женщин в постменопаузе не продемонстрировало значимого эффекта [24]. Ни в этом, ни в предыдущем исследовании не было зарегистрировано смертельных или жизнеугрожающих НЯ [25].

Таблица 5. Оценка GRADE  
 Table 5. GRADE assessment

количество исследований No. of studies	дизайн исследования study design	риск систематической ошибки risk of bias	непоследовательность inconsistency	косвенность indirectness	неточность imprecision	иные other considerations	количество пациентов No. of patients	мАТ monoclonal antibody	плацебо placebo	Влияние — стандартизованная средняя разница; 95% ДИ Effect, absolute (95% CI)	Достоверность Certainty
<b>Изменение оценки по LBPI   LBPI changes</b>											
12	Рандомизированные исследования Randomised trials	Несерьёзный Not serious	Серьёзная Serious	Несерьёзная Not serious	Несерьёзная Not serious	—	1409	1219	< 1,48; (< 2,63)–(< 0,33)	⊕⊕⊕ ○ Высокая High	
<b>Изменение оценки по RMDQ   RMDQ changes</b>											
7	Рандомизированные исследования Randomised trials	Несерьёзный Not serious	Серьёзная Serious	Несерьёзная Not serious	Несерьёзная Not serious	—	1009	865	< 1,81 (< 3,2)–(< 0,41)	⊕⊕⊕ ○ Высокая High	

Деносумаб – наиболее сильнодействующий ингибитор резорбции костной ткани и полностью человеческое мАТ к igG2, нейтрализующее RANKL, белок, блокирующий взаимодействие между цитокинами и рецепторами к ним (RANK), с последующим подавлением резорбции, опосредованной остеобластами [26]. Деносумаб уменьшает костную боль, задействуя несколько механизмов. Деносумаб ослабляет опосредованную остеокластами ацидификацию за счёт подавления NF-κB при блокировании пути RANK/RANKL и замедляет развитие выраженного болевого ответа [27].

**Безопасность**

Профиль безопасности мАТ соответствует результатам ранее проведённых исследований [14–17, 24]. В группе мАТ наблюдалось больше НЯ, но ни одно из них не было жизнеугрожающим и не привело к смерти пациента. Кроме того, риск развития серьёзных НЯ при применении мАТ был не выше, чем в группе плацебо. P. Dakin и соавт. сообщили о смерти 1 пациента с курением в анамнезе из группы фасинумаба (6 мг) от мелкоочечного рака лёгкого во время периода последующего наблюдения, что было расценено как событие, не связанное с исследуемым препаратом [12]. P. Sanga и соавт. также сообщили о смерти 1 пациента из группы фулранумаба (10 мг) от стрептококковой пневмонии и злокачественного новообразования лёгкого [13]. J.D. Markman и соавт. описали 7 смертельных исходов в течение исследования (56 нед лечения, 24 нед последующего наблюдения) [28]. Однако ни один из этих случаев не был расценён исследователями как связанный с проводимым лечением (сердечная недостаточность, дорожно-транспортное происшествие, инфаркт миокарда и разрыв аневризмы, грипп и интоксикация несколькими веществами – кокаином, героином, фентанилом).

**Практическое значение**

Благодаря способности исследуемых мАТ (танезумаб, фулранумаб, фасинумаб, деносумаб) подавлять или блокировать ключевые этапы возникновения и усиления боли и воспаления возможно вспомогательное использование этих препаратов при полной или частичной неэффективности стандартного неинвазивного и инвазивного лечения ХБС в НЧС. В анализируемых исследованиях назначение мАТ возможно при нескольких условиях: взрослый возраст пациента (≥ 18 лет), преимущественно аксиальный ХБС в НЧС (первичная локализация между XII грудным позвонком и нижними ягодичными складками, в том числе с иррадиацией по задней поверхности бедра) продолжительностью ≥ 3 мес, средняя или тяжёлая степень, средняя оценка по LBPI ≥ 5 (по 11-балльной числовой оценочной шкале), недостаточный ответ на стандартные обезболивающие препараты ≥ 3 различных категорий [13, 27]. На наш взгляд, другими показаниями к назначению мАТ являются ХБС в НЧС без радикулопатии с первичной локализацией боли между XII грудным позвонком и нижними ягодичными складками, применение обезболивающих препаратов > 4 дней в неделю на протяжении 1 мес, средняя исходная оценка по LBPI ≥ 4 (по 11-балльной числовой оценочной шкале) за последние сутки на текущем лечении [10–12, 29].

**Актуальность и новизна. Недостатки исследования**

Насколько нам известно, это первый анализ эффективности МАТ при ХБС в НЧС независимо от их механизма действия. Данный метаанализ характеризуется низкой и умеренной неоднородностью при значении I<sup>2</sup> (статистическая мощность), что может являться преимуществом исследования. Однако результаты следует рассматривать в свете нескольких ограничений. Эффективность всех описанных препаратов (особенно деносумаба) недостаточно изучена. При определении серьёзных НЯ в рамках настоящего обзора мы использовали критерии каждого отдельного исследования. Однако ХБС в НЧС развивается при заболеваниях различной этиологии, включая дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника и дисфункцию центральной нервной системы. У значимой части участников исследований ХБС в НЧС, вероятно, развился в первую очередь на фоне центральной сенситизации. К сожалению, в рамках настоящего обзора этот аспект невозможно рассмотреть более глубоко, что составляет одно из ограничений обзора. Несмотря на эти ограничения, данное исследование включает более 2000 пациентов, получавших МАТ. Таким образом, нами выполнен обширный анализ сравнительной эффективности МАТ.

**Заключение**

Согласно настоящему систематическому обзору и метаанализу, по сравнению с плацебо применение МАТ оказы-

вает благоприятный эффект в плане уменьшения оценки по LBPI и RMDQ при относительной безопасности лечения в рамках краткосрочного наблюдения. Эффект может зависеть от типа применяемого препарата. Так, значимое уменьшение оценки как по LBPI, так и по RMDQ отмечалось при применении танезумаба и фасинумаба.

**Дополнительные материалы к статье:**

**Приложение 1.** Сводная информация о включённых исследованиях.



DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1027-31629>

**Приложение 2.** Сводная информация о первичных и вторичных переменных интереса в исследованиях.



DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.1027-31630>

**Список источников / References**

- Coombs D.M., Machado G.C., Richards B. et al. Healthcare costs due to low back pain in the emergency department and inpatient setting in Sydney, Australia. *Lancet Reg. Health West Pac.* 2021;7:100089. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2020.100089
- Menezes Costa L. da C., Maher C.G., Hancock M.J. et al. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* 2012;184:E613–E624. DOI: 10.1503/cmaj.111271
- Bannwarth B., Kostine M. Targeting nerve growth factor (NGF) for pain management: what does the future hold for NGF antagonists? *Drugs.* 2014;74:619–626. DOI: 10.1007/s40265-014-0208-6
- Sánchez-Robles E.M., Girón R., Paniagua N. et al. Monoclonal antibodies for chronic pain treatment: present and future. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:10325. DOI: 10.3390/ijms221910325
- Keizer R.J., Huitema A.D.R., Schellens J.H.M., Beijnen J.H. Clinical Pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin. Pharmacokinet.* 2010;49:493–507. DOI: 10.2165/11531280-000000000-00000
- Dimitroulas T., Lambe T., Raphael J.H. et al. Biologic drugs as analgesics for the management of low back pain and sciatica. *Pain Med.* 2019;20(9):1678–1686. DOI: 10.1093/pm/pny214
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
- Nair A. Quality of a randomized-controlled trial- how to assess and improve reporting? *Saudi J. Anaesth.* 2022;16:257. DOI: 10.4103/sja.sja\_870\_21
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
- Cai G., Laslett L.L., Aitken D. et al. Effect of zoledronic acid and denosumab in patients with low back pain and modic change: a proof-of-principle trial. *J. Bone Miner. Res.* 2018;33(5):773–782. DOI: 10.1002/jbmr.3376
- Kivitz A.J., Gimbel J.S., Bramson C. et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2013;154(7):1009–1021. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.006

- Dakin P., Kivitz A.J., Gimbel J.S. et al. Efficacy and safety of fasinumab in patients with chronic low back pain: a phase II/III randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(4):509–517. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217259
- Sanga P., Polverejan E., Wang S. et al. Efficacy, safety, and tolerability of fulranumab as an adjunctive therapy in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, dose-loading phase II study. *Clin. Ther.* 2016;38(6):1435–1450. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.03.030
- Brown M.T., Murphy F.T., Radin D.M. et al. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1795–1803. DOI: 10.1002/art.37950
- Bramson C., Herrmann D.N., Carey W. et al. Exploring the role of tanezumab as a novel treatment for the relief of neuropathic pain. *Pain Med.* 2015;16(6):1163–1176. DOI: 10.1111/pme.12677
- Dakin P., DiMartino S.J., Gao H. et al. The efficacy, tolerability, and joint safety of fasinumab in osteoarthritis pain: a phase IIb/III double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1824–1834. DOI: 10.1002/art.41012
- Mayorga A.J., Wang S., Kelly K.M., Thippahawong J. Efficacy and safety of fulranumab as monotherapy in patients with moderate to severe, chronic knee pain of primary osteoarthritis: a randomised, placebo- and active-controlled trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2016;70(6):493–505. DOI: 10.1111/ijcp.12807
- Sanga P., Katz N., Polverejan E. et al. Long-term safety and efficacy of fulranumab in patients with moderate-to-severe osteoarthritis pain: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled extension study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):763–773. DOI: 10.1002/art.39943
- Jones T.D., Carter P.J., Plückerthun A. et al. The INNs and outs of antibody non-proprietary names. *MAbs.* 2016;8(1):1–9. DOI: 10.1080/19420862.2015.1114320
- Bayer V. An overview of monoclonal antibodies. *Semin. Oncol. Nurs.* 2019;35(5):150927. DOI: 10.1016/j.soncn.2019.08.006
- Watson J.J., Allen S.J., Dawbarn D. Targeting nerve growth factor in pain. *BioDrugs.* 2008;22(6):349–359. DOI: 10.2165/0063030-200822060-00002

22. McKelvey L., Shorten G.D., O'Keeffe G.W. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J. Neurochem.* 2013;124(3):276–289. DOI: 10.1111/jnc.12093
23. Gjesfen E., Bråten L.C.H., Goll G.L. et al. The effect of infliximab in patients with chronic low back pain and Modic changes (the BackToBasic study): study protocol of a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2020;21(1):698. DOI: 10.1186/s12891-020-03720-5
24. Moretti A., de Sire A., Curci C. et al. Effectiveness of denosumab on back pain-related disability and quality-of-life in patients with vertebral fragility fractures. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019;35(1):151–155. DOI: 10.1080/03007995.2018.1545636
25. Miller P.D., Pannacciulli N., Malouf-Sierra J. et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporosis Int.* 2020;31(1):181–191. DOI: 10.1007/s00198-019-05233-x
26. Cummings S.R., Martin J.S., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009;361(8):756–765. DOI: 10.1056/NEJMoa0809493
27. Oeckinghaus A., Ghosh S. The NF- $\kappa$ B family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2009;1(4):a000034–a000034. DOI: 10.1101/cshperspect.a000034
28. Markman J.D., Bolash R.B., McAlindon T.E. et al. Tanezumab for chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, phase 3 study of efficacy and safety. *Pain.* 2020;161(9):2068–2078. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001928
29. Katz N., Borenstein D.G., Birbara C. et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2011;152(10):2248–2258. DOI: 10.1016/j.pain.2011.05.003

## Информация об авторах

*Нобел Будипутра* – доктор медицины, Университет Пелита Харапан, Тангеранг, Индонезия, <https://orcid.org/0009-0002-2197-064X>  
*Хариста Лидия Будипутри* – доктор медицины, Университет Пелита Харапан, Тангеранг, Индонезия, <https://orcid.org/0000-0002-2129-842X>  
*Мишель Патрисиа Мулджоно* – доктор медицины, Университет Пелита Харапан, Тангеранг, Индонезия, <https://orcid.org/0000-0002-7764-4686>

**Вклад авторов.** *Будипутра Н., Будипутри Х.Л.* – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи и ее переработка; *Мулджоно М.П.* – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи и ее переработка; *Будипутра Н.* – руководство исследовательской группой, утверждение текста публикации. Все авторы принимали участие в получении, анализе, интерпретации данных, а также подготовке текста статьи (написании, редактировании, исправлении критических ошибок) в зависимости от своего вклада в исследование. Все авторы ознакомились с рукописью и согласовали её текст.

## Information about the authors

*Nobel Budiputra* – MD, Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Tangerang, Banten, Indonesia, <https://orcid.org/0009-0002-2197-064X>  
*Charista Lydia Budiputri* – MD, Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Tangerang, Banten, Indonesia, <https://orcid.org/0000-0002-2129-842X>  
*Michelle Patricia Muljono* – MD, Universitas Pelita Harapan, Karawaci, Tangerang, Banten, Indonesia, <https://orcid.org/0000-0002-7764-4686>

**Author contribution:** *Budiputra N., Budiputri C.L.* – concept and design of the study, data acquisition, analysis, and interpretation of data, draft of the article and revision of it critically; *Muljono M.P.* – data acquisition, analysis, and interpretation of data, draft of the article and revision of it critically; *Budiputra N.* – supervision of the research, final approval for publishing the version. All authors have contributed to data acquisition, analysis, and interpretation of data, contributed, drafted the article and revised it critically for important intellectual content based on all authors' inputs. The manuscript has been read and approved by all the authors.