

Перспективы применения танезумаба при хронической боли

А.Е. Каратеев¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, Л.И. Алексеева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru

Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 01.02.2021
Принята 16.03.2021



Каратеев А.Е. – д.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Ли́ла А.М. – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России



Алексеева Л.И. – д.м.н., заведующая лабораторией остеоартроза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Проблема хронической скелетно-мышечной боли, определяющей тяжелые страдания и инвалидизацию сотен миллионов жителей нашей планеты, далека от своего решения. Особенно сложным контролем боли представляется у пациентов с тяжелыми формами остеоартрита (ОА) и хронической неспецифической болью в спине (ХНБС). Популярные анальгетики – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды – демонстрируют при этой патологии умеренную эффективность и высокий риск нежелательных явлений (НЯ). Это заставляет искать новые подходы для анальгетической терапии. Танезумаб – генно-инженерный биологический препарат (моноклональное антитело), специфически блокирующий фактор роста нервов, который играет ключевую роль в развитии хронической боли. Серия исследований II и III фазы показали, что танезумаб при внутривенном или подкожном введении в дозе от 2,5 до 20 мг 1 раз через 8 недель у больных ОА или ХНБС оказывает выраженное и стойкое обезболивающее действие, превосходящее действие плацебо и равное или превосходящее эффект многомесячного ежедневного приема напроксена, целекоксиба, диклофенака, оксикодона и трамадола. Танезумаб может вызывать различные НЯ, прежде всего быстрое прогрессирование ОА (у 2,6–6,0%) и неврологические нарушения (парестезии и гипестезии, у ≈5%). При этом прогрессирование ОА значительно чаще отмечалось при комбинированном использовании танезумаба и НПВП. Тем не менее, учитывая сложную категорию больных, у которых использовался танезумаб (пациенты с болью, рефрактерной к стандартному лечению; пациенты с тяжелыми формами ОА), хороший анальгетический потенциал танезумаба позволяет рассматривать его как перспективное средство для контроля хронической скелетно-мышечной боли, которое будет широко востребовано в реальной клинической практике.

Ключевые слова: хроническая скелетно-мышечная боль, остеоартрит, боль в нижней части спины, танезумаб, эффективность, безопасность

Для цитирования: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Алексеева ЛИ. Перспективы применения танезумаба при хронической боли. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):192–200.

USE OF TANEZUMAB FOR CHRONIC PAIN TREATMENT

Andrey E. Karateev¹, Aleksander M. Lila^{1,2}, Lyudmila I. Alekseeva¹

The problem of chronic musculoskeletal pain, the cause of severe suffering and disability of hundreds of millions of people on our planet, is far from being solved. Pain control is particularly difficult in patients with severe forms of osteoarthritis (OA) and chronic non-specific low back pain (CLBP). Popular analgesics – nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids, demonstrate moderate effectiveness and a high risk of adverse events (AE). This leads to the search for new approaches for analgesic therapy. Tanezumab is a monoclonal antibody that specifically blocks nerve growth factor, which plays a key role in the development of chronic pain. A series of phase II and III studies showed that tanezumab was administered intravenously or subcutaneously at a dose of 2.5 mg to 20 mg once every 8 weeks. In patients with OA or CLBP, it has a pronounced and persistent analgesic effect that exceeds the effect of placebo, and is equal to or superior to the effect of many months of daily intake of naproxen, celecoxib, diclofenac, oxycodone, and tramadol. Taneczumab may cause various AE, above all, rapid progression of OA (in 2.6–6.0%) and neurological disorders (paresthesias and hyposthesias, in ≈5%). At the same time, the progression of OA was significantly more often noted when tanezumab and NSAIDs were used in combination. Nevertheless, taking into account the complex category of patients, in whom tanezumab was used (patients with pain refractory to standard treatment; patients with severe forms of OA), the good analgesic potential of tanezumab allows us to consider it as a promising means for the control of chronic musculoskeletal pain, which will be widely demanded in real clinical practice.

done and tramadol. Tanezumab can cause various AE, primarily rapid progression of OA (in 2.6–6.0%) and neurological disorders (paresthesia and hyposthesia, in ≈5%). At the same time, the progression of OA was significantly more often observed with the combined use of tanezumab and NSAIDs. Nevertheless, taking into account the characteristics of patients who used tanezumab (patients with pain refractory to standard treatment; severe forms of OA), the good analgesic potential of tanezumab allows us to consider it as a promising tool for the control of chronic musculoskeletal pain, which will be widely used in real clinical practice.

Key words: chronic musculoskeletal pain, osteoarthritis, lower back pain, tanezumab, efficacy, safety

For citation: Karateev AE, Lila AM, Alekseeva LI. Use of tanezumab for chronic pain treatment. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):192–200 (In Russ.).

Doi: 10.47360/1995-4484-2021-192-200

Одним из основных направлений развития фармакотерапии в XXI веке стала разработка лекарственных средств, целенаправленно («таргетно») влияющих на молекулярные механизмы патологического процесса. Так, в качестве наиболее эффективного инструмента терапевтического воздействия все большее значение приобретают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), представляющие собой моноклональные антитела или комбинированные молекулы, которые специфически связывают определенные цитокины, факторы роста, медиаторы или клеточные рецепторы последних, блокируя тем самым участие данных субстанций (нередко играющих ключевую роль) в патогенезе заболевания или клинического синдрома [1–3].

Большие ожидания представителей самых разных медицинских специальностей связаны с созданием ГИБП, способных контролировать хроническую скелетно-мышечную боль [4]. Эта патология представляет собой глобальную медицинскую и социальную проблему – согласно данным популяционных исследований, около 20% жителей Земли постоянно страдают от хронической боли, которая существенно ограничивает их трудоспособность, социальную активность и нередко приводит к инвалидизации [5–7]. При этом широко используемые в настоящее время анальгетики, такие как парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды, имеют умеренный терапевтический потенциал и существенные ограничения, связанные с риском нежелательных явлений (НЯ), что не позволяет обеспечить необходимого уровня обезболивания у значительной части больных [5–7].

В первую очередь, это касается пациентов с такими широко распространенными заболеваниями, как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС), составляющих подавляющее большинство лиц, страдающих хронической скелетно-мышечной болью. Так, по данным многолетнего когортного исследования «Osteoarthritis Initiative», 24,7% лиц с этим заболеванием имеют «продвинутой» рентгенологической стадии (3–4-я стадия по Kellgren – Lawrence) [8]. У 23% больных ОА, несмотря на лечение, отмечается неблагоприятная «траектория» болезни с постоянным сохранением умеренной или выраженной боли [9]. Близкие данные в отношении «траектории» ХНБС были показаны в работе A. Kongsted и соавт. [10], которые провели анализ особенностей течения этого заболевания по данным 9 исследований. Длительная персистенция умеренной или выраженной боли отмечалась в 17–42% случаев. Весьма наглядным представляется исследование R. Deo и соавт. [11], наблюдавших в течение 12 месяцев когорту из 3929 пациентов старше 65 лет с болью в спине. В течение года наблюдения у 51% пациентов отмечалось сохранение умеренной/выраженной боли или ее усиление.

Согласно данным метаанализа серии исследований, НПВП и опиоиды имеют умеренную эффективность при хронической боли, связанной с ОА и НБС

[12–14]. В качестве примера можно привести работу S. Taylor и соавт. [15], которые проанализировали результаты применения НПВП у 713 больных ОА из Германии, Испании и Англии. Среди пациентов с тяжелыми формами этого заболевания 60% были не удовлетворены результатом обезболивания. Еще более серьезные данные приводят V. Rayne и соавт. [16], которые оценили удовлетворенность лечением пациентов со скелетно-мышечной болью по данным метаанализа 23 исследований. Было показано, что не удовлетворены результатами анальгетической терапии 79% больных.

Следует также учитывать достаточно высокий риск развития НЯ – прежде всего, со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек – при использовании НПВП, что делает проблематичным их применение у пациентов старших возрастных групп, многие из которых имеют серьезные коморбидные заболевания [17].

Большое число пациентов, нуждающихся в эффективном контроле скелетно-мышечной боли, а также недостатки «традиционной» анальгетической терапии, определяют необходимость внедрения в практику принципиально новых обезболивающих препаратов. Таким препаратом является танезумаб – первый ГИБП, специально созданный для лечения хронической боли при заболеваниях суставов и позвоночника, представляющий собой ингибитор фактора роста нервов (ФРН).

Фактор роста нервов и хроническая боль

ФРН – небольшой (26 kDa) регуляторный белок, который синтезируется нейронами и многими клетками нейронального окружения – кератиноцитами, фибробластами, гладкомышечными клетками, шванновскими клетками, а также тучными клетками и макрофагами. Эта субстанция была выделена в 1956 г. R. Levi-Montalcini и S. Cohen, получившими за это открытие в 1986 г. Нобелевскую премию. ФРН относится к семейству нейротрофических факторов, к которому также принадлежат нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ), нейротрофин-3 и нейротрофин 4/5. Основным физиологическими эффектами ФРН являются поддержка регенерации и пролиферации нервных клеток, стимуляция роста и «ветвления» (спрутинг) аксонов. В то же время ФРН обладает плюрипотентным действием – он поддерживает регенераторный и пролиферативный β-клеток поджелудочной железы, участвует в регуляции работы эндокринной системы и иммунных процессах (в т.ч. в формировании Т-клеточного иммунитета), а также стимулирует овуляцию [18–20]. Интересным фактом является значительное повышение плазменной концентрации ФРН в период влюбленности, что позволяет рассматривать его как своеобразный биологический маркер романтических чувств [21].

ФРН синтезируется в виде про-ФРН, комплекса из трех субъединиц (α-, β- и γ-ФРН), и подвергается

посттрансляционной трансформации с высвобождением активного компонента — ФРН-β. Рецепторы к ФРН, помимо нейронов, широко представлены на многих иммуннокомпетентных, эндокринных и стромальных клетках человеческого организма. Известны два основных рецептора ФРН — тропомиозин-рецепторная киназа A (TrkA) и низкоаффинный рецептор LNGFR/p75NTR [18, 19, 22].

ФРН является мощным фактором гипералгезии и стимулятором нейропластических изменений. Данные эффекты в большей степени связываются с рецептором TrkA, причем его взаимодействие с ФРН может как реализовываться очень быстро (в течение нескольких минут) после непосредственного контакта на клеточной мембране — например, обеспечивая открытие ряда лиганд-зависимых трансмембранных каналов, так и быть отдаленным по времени (часы и дни). Во втором случае комплекс ФРН-TrkA подвергается инфлюксу и затем, благодаря ретроградному внутриаксональному току цитоплазмы, способен перемещаться к ядру нейрона и активировать экспрессию ряда генов, ответственных за синтез цитокинов, нейромедиаторов, рецепторов и компонентов клеточных каналов. Описаны три основных внутриклеточных сигнальных пути, инициируемых после взаимодействия ФРН и TrkA — фосфолипазный C-γ (PLCγ), ассоциированный с митоген-активированной протеинкиназой (МАРК)/Erk и ассоциированный с фосфоинозитид 3-киназой (PI3K) [18, 19, 22].

ФРН воздействует на периферические болевые рецепторы, повышая их сенситизацию и значительно снижая болевой порог. Этот эффект особенно выражен на фоне воспалительной реакции, сопровождающейся активацией и хемотаксисом в область повреждения макрофагов, мастоцитов и других клеток лимфогистиоцитарного ряда. При этом ФРН может оказывать непосредственное воздействие на ноцицепторы через TrkA, активируя трансмембранные каналы — транзиторный рецепторный потенциал-зависимый ваннилоидный (TRPV1), связанный с P2X3 (пуриновым) рецептором, тетрадоксин-устойчивый натриевый, а также кальциевые каналы, связанные с N-метил-D-аспартат (глутаматным) рецептором, — и, напротив, снижая активность калиевых каналов. Это приводит к изменению трансмембранного потенциала и повышению возбудимости нервных окончаний. С другой стороны, ФРН может опосредованно влиять на ноцицепторы, активируя клетки воспалительного ответа и усиливая синтез многих медиаторов боли и воспаления — простагландинов, лейкотриенов, брадикинина, гистамина, субстанции P, и др. [18, 19, 22]

ФРН принимает активное участие в развитии центральной сенситизации — клинического феномена,

играющего важнейшую роль в формировании хронической скелетно-мышечной боли. Биологической основой центральной сенситизации являются обратимые изменения мембраны нейронов на уровне синапсов задних рогов спинного мозга (нейропластические процессы), что сопровождается стойким снижением болевого порога, гипералгезией и аллодинией. Эти эффекты связаны с «медленным» ответом нейронов на взаимодействие ФРН с рецепторами TrkA и LNGFR/p75NTR, в результате которого усиливается синтез потенциал-, кислотно- и лиганд-зависимых натриевых и кальциевых каналов, ряда клеточных рецепторов (NMDA, P2X3, NK-1 и др.) и медиаторов, таких как НФГМ, кальцитонин-ген родственный пептид (КГРП), субстанция P [18, 19, 22] (табл. 1).

Таким образом, ФРН представляется весьма перспективной «мишенью» для фармакологического воздействия у пациентов, страдающих хронической болью.

Танезумаб: механизм действия и фармакологические свойства

Первая молекула ГИБП, способная связывать ФРН в плазме крови (RN624), была создана в 2006 г. исследовательской фирмой Rinat Neuroscience Corporation и передана фармакологической компании Pfizer под названием «танезумаб». Этот препарат представляет собой гуманизированное химерное моноклональное антитело (IgG) с молярной массой 145,4 kg/mol, фиксирующее ФРН с высокой специфичностью и аффинностью: период полужизни комплекса танезумаб — ФРН составляет >100 ч. [23, 24].

Элиминация ГИБП зависит от активности ретикулоэндотелиальной системы, клетки которой захватывают и разрушают как свободные молекулы препарата, так и комплексы с субстанциями — «мишенями». Хотя имеются определенные индивидуальные колебания катаболизма танезумаба, в целом его элиминация приближается к линейной. У подавляющего большинства людей, получавших танезумаб, период его полураспада составлял около 21 дня. Это позволило рекомендовать его введение 1 раз в 8 недель в фиксированной дозе от 2,5 до 20 мг [23, 24].

Первая лекарственная форма танезумаба представляла раствор для внутривенного (в/в) введения. Именно с в/в использованием танезумаба связан основной опыт его клинического использования (большая часть исследований II—III фазы). Однако в настоящее время создана новая лекарственная форма, более удобная для потребителей и предназначенная для подкожного (п/к) введения. При этом кратность использования остается прежней — 1 инъекция через 8 недель [23, 24].

Таблица 1. Быстрые и медленные эффекты ФРН, связанные с ноцицептивной системой (адаптировано из статьи P. Barker и соавт. [18])

Время развития	Взаимодействие с рецептором	Биологические эффекты
Быстрое (в течение нескольких минут)	TrkA (на поверхности мембраны клетки)	<ul style="list-style-type: none"> • повышение активности TRPV1-каналов; • повышение активности P2X-каналов; • повышение активности тетрадоксин-устойчивых Na⁺-каналов; • повышение активности Ca²⁺-каналов; • активация NMDA-рецепторов; • снижение активности K⁺-каналов
Медленное (часы и дни)	TrkA (ретроградное перемещение в цитолемме), LNGFR/p75NTR, взаимодействие про-ФРН и LNGFR/p75NTR	<ul style="list-style-type: none"> • увеличение синтеза трансмембранных каналов: NaV1.8, потенциал-зависимых Ca²⁺, ASIC1 а и ASIC3; • увеличение синтеза рецепторов NMDA, TRPV1, P2X3, BK2, NK-1 и -2, и др.; • гиперпродукция субстанции P, КГРП, НФГМ

Клинический опыт использования танезумаба при остеоартрите

Большая часть исследований танезумаба посвящена оценке его эффективности при ОА коленного сустава (КС) и тазобедренного сустава (ТБС). В 2019 г. L. Tive и соавт. [25] представили анализ 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 16 до 56 недель, в которых новый препарат в дозе 2,5, 5 и 10 мг сравнивался с плацебо и тремя НПВП — цефекоксибом, напроксеном и диклофенаком (всего 7491 больной). Критерием отбора являлось наличие умеренной/выраженной боли (>4 баллов по 11-бальной числовой рейтинговой шкале (ЧРШ)) и достоверный в соответствии с критериями ACR диагноз ОА КС или ОА ТБС. Большинство пациентов — от 60,6 до 77,1% — составляли женщины, при этом средний возраст превышал 60 лет. В 7 РКИ танезумаб использовался в/в, в одном — п/к. Основными критериями оценки была динамика индекса WOMAC и общей оценки состояния (ООС) пациента (шкала от 1 («очень хорошо») до 5 («очень плохо»)).

Согласно полученным данным, танезумаб во всех дозировках статистически значимо превосходил по своей эффективности плацебо, а в дозах 5 и 10 мг — напроксен в дозе 1000 мг/сут. (рис. 1). Применение танезумаба оказалось эффективным у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), исходно выраженной болью (>7 баллов по ЧРШ) и у лиц старше 65 лет. Эффективность танезумаба в дозах 5 и 10 мг была примерно одинакова и статистически незначимо выше в сравнении с дозой 2,5 мг [25].

В качестве иллюстрации сравнения танезумаба и плацебо можно привести 32-недельное РКИ, выполненное М. Brown и соавт. [26]. В ходе этой работы 640 больных ОА ТБС получали танезумаб в дозах 2,5, 5 и 10 мг или плацебо в/в через 8 недель. Через 16 недель динамика индекса WOMAC (боль) составила -2,9, -3,31, -3,37 и -1,62 соответственно. Отличия между всеми дозировками танезумаба и плацебо были статистически значимыми ($p<0,001$) и статистически не различались между собой.

Танезумаб продемонстрировал свое преимущество и по сравнению с другими анальгетиками. Так, в ряде исследований эффективность монотерапии танезумабом

сопоставлялась с лечебным действием монотерапии НПВП и комбинацией танезумаба и НПВП. Самым масштабным исследованием ($n=2700$) в этом направлении стало 16-недельное РКИ, проведенное Т. Schnitzer и соавт. [27]. Авторы сравнили действие танезумаба, применяемого в/в в дозах 5 и 10 мг 1 раз в 4 недели в качестве монотерапии, с комбинацией танезумаба в дозе 10 мг с напроксеном в дозе 1000 мг или цефекоксибом в дозе 200 мг, а также с монотерапией этими НПВП. Согласно полученным данным, танезумаб в обеих дозировках был статистически значимо эффективнее, чем НПВП, при этом комбинированная терапия обеспечивала более высокий обезболивающий эффект. Статистически значимых различий между комбинированной терапией и монотерапией танезумабом по снижению боли и улучшению функции отмечено не было (рис. 2).

Наглядным примером преимущества комбинированной терапии стала работа А. Balanescu и соавт. [28]. В ходе 16-недельного РКИ эти авторы сравнили эффект ингибитора ФНР в дозах 2,5, 5 и 10 мг в комбинации с диклофенаком в дозе 150 мг/сутки и монотерапией диклофенаком у 604 больных ОА КС и ОА ТБС. В конце периода наблюдения динамика индекса WOMAC (боль) составила -2,09, -2,19, -2,25 и -1,68 соответственно. Все дозировки танезумаба в сочетании с диклофенаком оказались статистически значимо более эффективны, чем диклофенак ($p<0,05$). Столь же статистически значимым было отличие по динамике индекса WOMAC (функция) и ООС.

Интересным представляется работа Е. Spierings и соавт. [29], которые сравнили терапевтический потенциал танезумаба в дозах 5 и 10 мг в/в через 8 недель, плацебо и наркотического анальгетика оксикодона в дозе 10–40 мг 2 раза в день. Через 16 недель динамика индекса WOMAC (боль) составила -3,58, -3,58, -2,62 и -2,59. Обе дозировки танезумаба были статистически значимо эффективнее, чем плацебо ($p<0,001$) и оксикодон ($p=0,018$). Любопытно отметить, что результат применения опиоидного анальгетика в этом исследовании не отличался (был даже несколько ниже) от результата применения плацебо.

Одно из последних РКИ танезумаба при ОА, выполненное F. Berenbaum и соавт. [30], было опубликовано

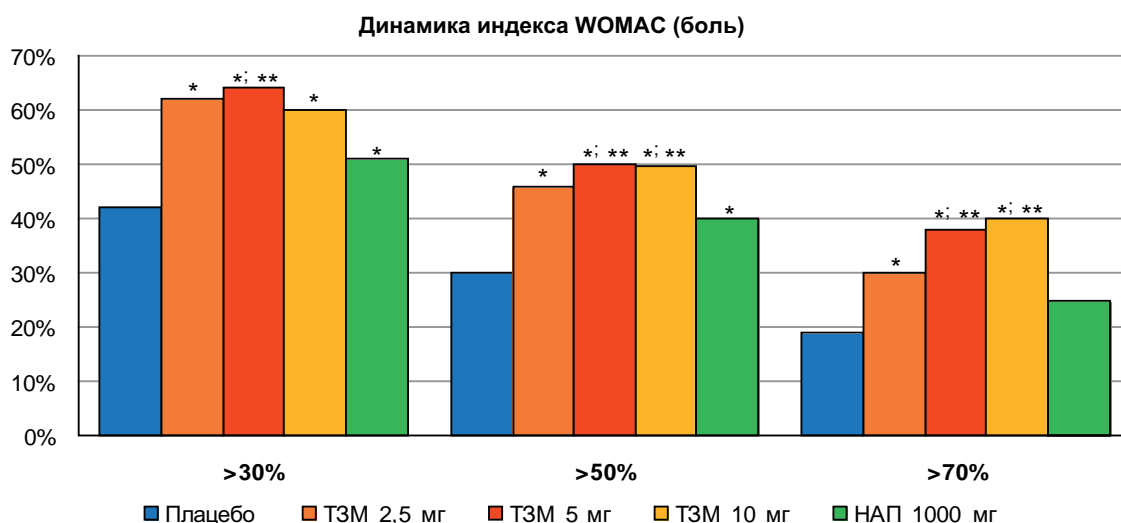


Рис. 1. Эффективность танезумаба при ОА: метаанализ 4 РКИ (адаптировано из статьи L. Tive и соавт. [25]): ТЗМ – танезумаб; НАП – напроксен; * – $p<0,05$ в сравнении с плацебо; ** – $p<0,05$ в сравнении с напроксеном

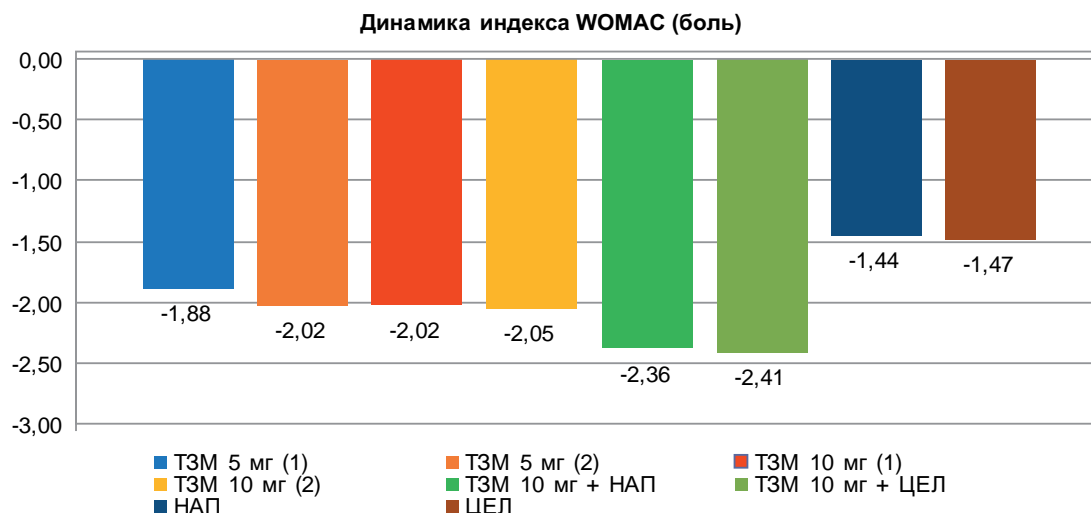


Рис. 2. Сравнение эффективности танезумаба в дозах 5 мг (ТЗМ 5 мг) и 10 мг (ТЗМ 10 мг) и НПВП (НАП, ЦЕЛ) при ОА (n=2700; адаптировано из статьи T. Schnitzer и соавт. [27])

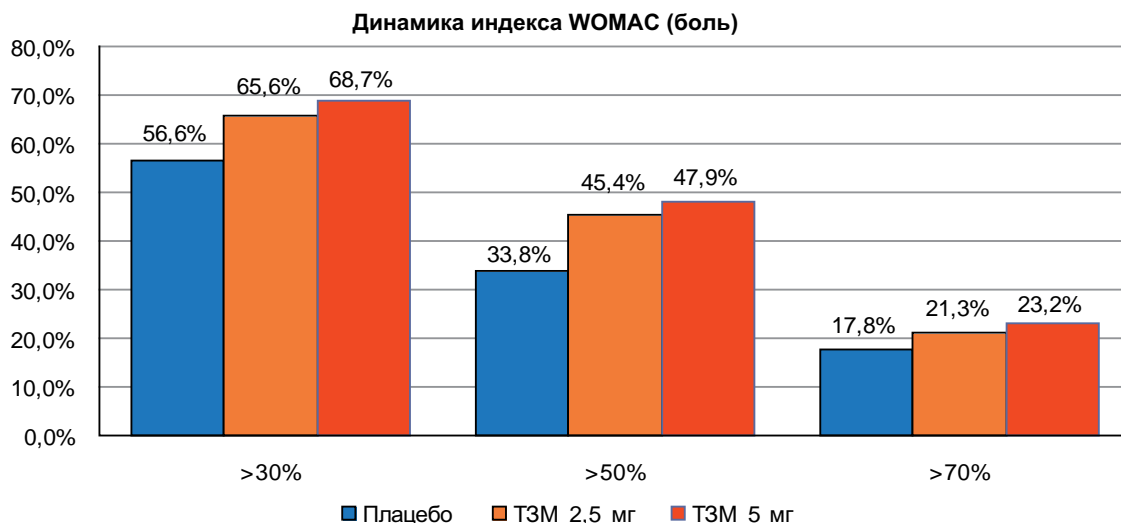


Рис. 3. Эффективность п/к инъекции танезумаба при ОА КС и ОА ТБС (n=847; адаптировано из статьи F. Berenbaum и соавт. [30])

в 2020 г. Это 20-недельное сравнение танезумаба в дозах 2,5 и 5 мг п/к через 8 недель и плацебо у 849 больных ОА КС и ОА ТБС. Эффективность ингибитора ФРН была статистически значимо выше в обеих дозировках, чем в группе контроля, по динамике индексов WOMAC (боль) и WOMAC (функция) (рис. 3).

Клинический опыт использования танезумаба при ХНБС

Танезумаб прошел серьезную проверку в качестве средства для контроля ХНБС. Было проведено 4 РКИ, в которых танезумаб в различной дозировке сравнивался при ХНБС с плацебо, НПВП (напроксен) и опиоидными анальгетиками. Основными критериями оценки результата лечения в этих исследованиях была динамика боли в спине и функционального индекса Роланда – Морриса.

N. Katz и соавт. [31] сравнили эффект однократной в/в инфузии танезумаба в дозе 200 µg/kg, в/в введения плацебо и постоянного приема напроксена в дозе 1000 мг/сут у 206 пациентов с ХНБС. Через 6 недель число больных

с улучшением на $\geq 30\%$ и $\geq 50\%$ от исходного уровня было статистически значимо выше в группе танезумаба – в сравнении как с плацебо, так и с напроксеном ($p < 0,05$).

A. Kivitz и соавт. [32] провели масштабное исследование, сравнив результат в/в введения танезумаба в дозах 5, 10 мг или 20 мг 1 раз в 8 недель с плацебо и напроксеном у 1347 пациентов с ХНБС. К 16-й неделе терапии число больных с улучшением $\geq 30\%$ от исходного уровня составило 35,8, 41,7, 46,4, 35,8 и 37,6% соответственно. Статистически значимое отличие от плацебо было показано для всех дозировок танезумаба, от напроксена – лишь для дозы 20 мг. Общее число «ответчиков» на лечение (композиционный индекс, включающий улучшение $\geq 30\%$ в отношении боли и общей оценки состояния, а также как минимум отсутствие ухудшения по индексу Роланда – Морриса) составило 22,4, 30,5, 30,2, 19,1 и 21,1% соответственно и было статистически значимо выше при использовании танезумаба в дозах 10 и 20 мг в сравнении с плацебо и напроксеном.

J. Gimbel и соавт. [33] провели 6-месячное РКИ эффективности танезумаба в дозах 10 и 20 мг у 448 пациентов

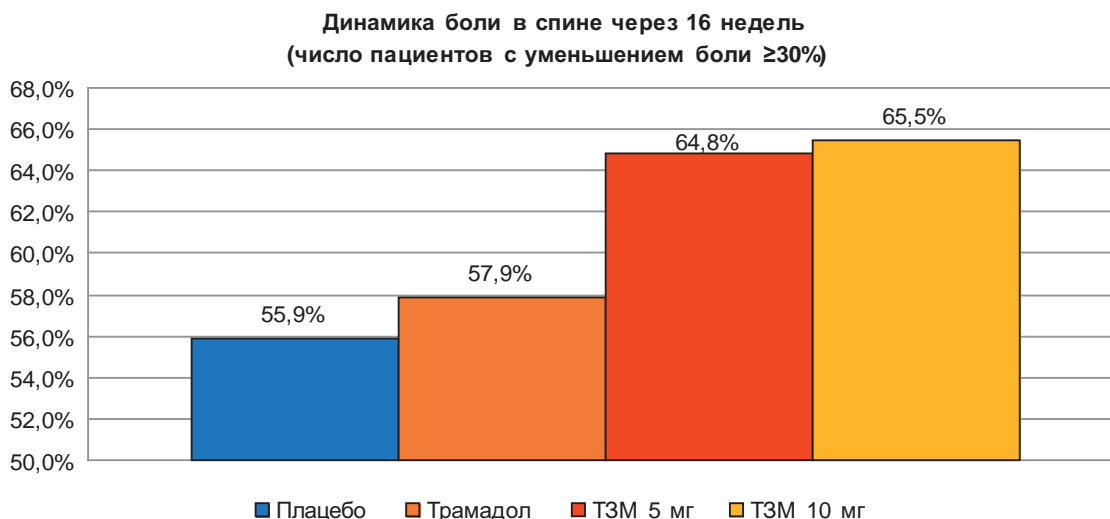


Рис. 4. Эффективность п/к инъекции танезумаба при ХНБС ($n=1832$; адаптировано из статьи J. Markman и соавт. [34])

с ХНБС. Интересно отметить, что первые три введения препарата проводились в/в, последующие — п/к. В ходе исследования был показан хороший контроль боли и улучшение функционального состояния у большинства пациентов.

Недавно J. Markman и соавт. [34] представили данные масштабного РКИ, в котором эффективность п/к инъекций танезумаба в дозах 5 и 10 мг 1 раз в 8 недель сравнивалась с эффективностью терапии плацебо и трамаолом в дозах 100–300 мг/сут у 1832 пациентов с ХНБС. В исследование включались пациенты с хронической болью (≥ 3 месяцев), выраженными болевыми ощущениями (≥ 5 баллов по 11-балльной ЧРШ) и неэффективностью предшествующей анальгетической терапии. Так, на момент включения в исследование парацетамол или безрецептурные НПВП принимали 91,7%, рецептурные НПВП — 85,5%, опиоиды — 70,2% пациентов.

Первая часть исследования (плацебо-контролируемая) продолжалась 16 недель, затем проводилась пролонгация (только для группы активной терапии) до 56 недель. При оценке результатов через 16 недель число пациентов с уменьшением боли в спине $\geq 30\%$ от исходного уровня было статистически значимо выше на обеих дозах танезумаба, чем при использовании плацебо и трамадола (рис. 4). Число больных с уменьшением боли $\geq 50\%$ от исходного уровня было статистически значимо выше при использовании танезумаба в дозе 10 мг ($p=0,01$), но не танезумаба в дозе 5 мг ($p=0,085$). Динамика индекса Роланда — Морриса через 16 недель была статистически значимо выше в группах танезумаба в дозах 10 и 5 мг, чем в группах сравнения: различие составило $-1,72$ ($p=0,0002$) и $-1,32$ ($p=0,0035$) для группы с использованием плацебо и $-1,48$ ($p=0,0004$) и $-1,06$ ($p=0,011$) для группы с использованием трамадола [34].

В конце наблюдательного периода исследования эффективность танезумаба в обеих дозировках была статистически незначимо выше, чем эффективность трамадола — отличия в значениях индекса Роланда — Морриса составило $-0,83$ ($p=0,109$) и $-0,84$ ($p=0,398$). Тем не менее, важно отметить, что введение ингибитора ФРН 1 раз в 8 недель давало такой же (и даже несколько больший) эффект, как постоянный ежедневный прием достаточно высоких доз трамадола [34].

Безопасность танезумаба

Применение ингибиторов ФРН сопровождается рядом нежелательных явлений, наиболее характерными и частыми среди которых являются остеодеструктивные и неврологические осложнения [23, 24].

Причина развития неврологических осложнений (парестезии и гипостезии) при использовании танезумаба достаточно очевидна. Как было отмечено выше, ФРН является важным нейротрофическим фактором, поддерживающим жизнедеятельность и рост нейронов, поэтому его блокада может приводить к апоптозу нервных окончаний и нарушениям функции соматосенсорной системы. Вероятность развития данной НЯ повышалась на фоне биомеханических расстройств и уже имеющихся неврологических нарушений у пациентов с ОА КС и ОА ТБС, а также с ХНБС. Тем не менее, по данным серии РКИ, частота парестезий и гипостезии при использовании танезумаба не превышает 5%, не представляет угрозы жизни пациентов и достаточно редко становится причиной прерывания терапии [23, 24]. Так, в цитированном выше метаанализе 8 РКИ L. Tive и соавт. [25] на фоне приема танезумаба (все дозы и все комбинации) и плацебо частота аллодинии составила 0,4% и 0%, ощущения жжения — 1,1% и 0,1%, снижения вибрационной чувствительности — 0,6% и 0,4%, демиелинизирующей полинейропатии — 0,1% и 0%, парестезий — 5,8% и 1,7%, полинейропатии — 0,1% и 0,1%, дизестезии — 0,5% и 0,4%, гиперстезии — 0,8% и 0,1%, гипостезии — 3,7% и 0,9%, периферической невропатии (в основном синдром запястного канала) — 0,8 и 0%. Симптомы, которые могут указывать на нарушения функции автономной (регулирующей работу внутренних органов) вегетативной нервной системы, отмечались с примерно одинаковой частотой при использовании плацебо, монотерапии танезумабом и комбинации танезумаба с НПВП — в 4,3, 4,8 и 5,2% случаев соответственно.

Гораздо большее беспокойство вызывают остеодеструктивные осложнения, основным проявлением которых является быстро прогрессирующий ОА (БПОА), характеризующийся быстрым сужением суставной щели (по данным рентгенографии, >1 мм за год), выраженной болью и тяжелыми нарушениями функции сустава. С применением танезумаба также связывали возможность развития

асептического остеонекроза (АОН), однако в настоящее время представление о реальной частоте данного осложнения при использовании ингибитора ФРН полностью пересмотрено. Остеодеструктивные осложнения нередко определяют необходимость хирургического лечения — тотального эндопротезирования пораженных суставов (ТЭС) [23, 24, 35].

Причина развития данных НЯ на фоне лечения танезумабом до настоящего времени является предметом дискуссии. Так, высказывалось мнение о том, что остеодеструктивные осложнения могут быть связаны со значительным уменьшением боли, которое приводит к повышению двигательной активности пациента и нарастанию нагрузок на пораженные суставы. Следует принять во внимание, что большинство участников исследований танезумаба уже имели «продвинутые» стадии ОА. Однако в контрольных группах, где использовались НПВП и опиоиды, также отмечался существенный (хотя и меньший, чем при использовании танезумаба) анальгетический эффект, частота БПОА и ТЭС была относительно низкой. Более вероятно, что блокада ФРН нарушает нервную регуляцию сустава, что способствует трофическим расстройствам и развитию изменений по типу нейроостеоартропатии Шарко. Кроме этого, предполагается значительная роль ФРН в процессах ремоделирования хрящевой и костной ткани. Активации рецептора ТгкА повышает синтез циклооксигеназы и ускоряет продукцию простагландинов (ПГ) и простаглицина (ПЦ) — важных факторов контроля пролиферации клеток и поддержания эффективной микроциркуляции. Блокада этого механизма под влиянием танезумаба может снижать репаративный потенциал ткани сустава и способствовать его разрушению под воздействием механического стресса и персистирующего катаболического воспаления. На роль снижения концентрации ПГ и ПЦ в ткани сустава как важного патогенетического момента развития БПОА указывает тот факт, что данные осложнения гораздо чаще развиваются при использовании танезумаба в комбинации с НПВП (препараты, подавляющие синтез ПГ и ПЦ), чем при монотерапии танезумабом [23, 24, 35].

Согласно метаанализу L. Tive и соавт. [25], частота осложнений, связанных с прогрессированием ОА, составила при использовании плацебо 1,7%, при монотерапии танезумабом (все дозировки) — 2,8%, при комбинации танезумаба и НПВП (все дозировки и сочетания) — 6,1%.

Характер остеодеструктивных осложнений танезумаба был всесторонне изучен в работе M. Hochberg и соавт. [35], представивших специальную комиссию (включавшую ревматологов, хирургов-ортопедов и патологоанатомов), созданную для анализа данной проблемы. Так, авторы провели анализ всех исследований танезумаба II и III фазы, выполненных к 2016 г. (суммарно около 11 тыс. больных), и выявили 87 случаев, представленных как «асептический остеонекроз», и 299 случаев ТЭС, не связанных с АОН. Тщательное изучение всех случаев «асептического остеонекроза» комиссией позволило заключить, что объективно аваскулярный асептический некроз был причиной данного осложнения лишь у 2 пациентов, во всех остальных случаях характер осложнений был пересмотрен — в основном в пользу БПОА (58,6%).

Среди 299 больных, перенесших ТЭС, операция на одном суставе проводилась у 256 (85,6%): у 159 был прооперирован КС, у 91 — ТБС, у 5 — плечевой сустав, у 1 — лучезапястный сустав. У 43 (14,4%) больных было проведено эндопротезирование двух суставов — суммарно 71 КС,

14 ТБС и 1 плечевой сустав. Следует отметить, что у больных, которым была проведена ТЭС, исходно грация рентгенологических изменений по Kellgren — Lawrence (K-L) ≥ 3 была отмечена в 81,0% случаев, а у пациентов, которым ТЭС не проводилась — в 57,8% [35].

Последние данные по безопасности танезумаба были представлены в двух исследованиях этого препарата, результаты которых были опубликованы в 2020 г. Так, в РКИ F. Berenbaum и соавт. [30] частота остеодеструктивных осложнений (при наблюдении до 48 недель) составила у лиц, получавших танезумаб в дозе 5 мг, 3,2% (2,8% — БПОА, 0,4% — АОН); танезумаб в дозе 2,5 мг — 1,4% (БПОА), плацебо — ни одного случая. Любопытно, что частота ТЭС практически не различалась на фоне приема плацебо и танезумаба и составила 6,7, 7,8 и 7,0% соответственно. Следует отметить, что большинство больных ОА, включенных в исследование, исходно имели поздние стадии заболевания (3–4-я стадия по K-L у 77–80%).

На фоне использования плацебо, танезумаба в дозах 2,5 и 5 мг парестезии и гипостезии были отмечены у 2,1 и 0,7%, 2,1 и 2,5%, 4,2 и 2,5% соответственно.

В РКИ J. Markman и соавт. [34] среди пациентов с ХНБС остеодеструктивные осложнения (при наблюдении до 80 недель) были зафиксированы у 1,8% лиц, получавших танезумаб в дозе 5 мг (БПОА), 3,4% — у получавших танезумаб в дозе 10 мг (2,6% — БПОА, 0,8% — субхондральные переломы), 0,7% — у получавших трамадол (БПОА), и ни одного эпизода осложнений не отмечено при применении плацебо. Всего 7 больных перенесли в этот период ТЭС (КС — 4, ТБС — 1, плечевой сустав — 2), причем все случаи были в группе танезумаба в дозе 10 мг.

При наблюдении до 56 недель на фоне использования танезумаба в дозах 5 и 10 мг и трамадола парестезии и гипостезии были отмечены у 2,6 и 3,0%, 4,2 и 3,8%, 2,3 и 1,2% пациентов соответственно. В группе плацебо (наблюдение до 16 недель) парестезии были отмечены у 1% больных.

Ни в одном из РКИ, обзоров и метаанализов, в которых оценивалась безопасность танезумаба, не было отмечено более высокой частоты НЯ со стороны ЖКТ и ССС в сравнении с плацебо и активным контролем. Данные осложнения отмечались крайне редко, несмотря на то, что исследуемые группы включали пациентов пожилого возраста с множественной коморбидной патологией.

Заключение

Танезумаб представляет собой абсолютно новое лекарственное средство для контроля хронической скелетно-мышечной боли с механизмом действия, отличным от всех используемых в клинической практике анальгетиков. Это ГИБП, специфически блокирующий ФРН — нейротрофин, играющий ключевую роль в развитии периферической гипералгезии и центральной сенситизации. Большое число масштабных исследований, проведенных с соблюдением всех положений доказательной медицины, показали преимущество использования при ОА и ХНБС танезумаба в дозах от 2,5 до 20 мг в сравнении с плацебо. Танезумаб не уступает или превосходит по эффективности НПВП (напроксен, целекоксиб, диклофенак), оксикодон и трамадол. При этом речь идет о сравнении лечебного действия в/в или п/к инъекций танезумаба, которые проводятся 1 раз в 8 недель, и постоянного ежедневного приема НПВП или опиоидов в средних и высоких терапевтических дозах.

Важным преимуществом танезумаба является отсутствие прямого действия на циклооксигеназу-1 и -2, а также на опиоидную систему, что минимизирует возможный риск развития осложнений со стороны ЖКТ, ССС, почек и дыхательной системы, характерных для НПВП и опиоидных анальгетиков, и позволяет использовать новый препарат у пациентов с коморбидной патологией.

Применение танезумаба может приводить к неврологическим осложнениям, таким как парестезии и гипестезия. Однако эти НЯ в подавляющем большинстве случаев носят умеренный преходящий характер и не угрожают жизни. Более серьезной проблемой танезумаба оказалось ускорение прогрессирования ОА, которое может сопровождаться выраженной болью и значительными функциональными нарушениями, требующими проведения ТЭС. Это осложнение носило дозозависимый характер и значительно чаще возникало на фоне комбинированного использования танезумаба и НПВП.

С другой стороны, следует учесть, что большинство пациентов с ОА, принимавших участие в исследованиях

танезумаба, имели выраженные изменения суставов, стойкие нарушения функции и интенсивную боль, рефрактерную к другим видам терапии. По сути многие из этих пациентов были кандидатами для хирургического лечения уже в ближайшие месяцы. Представляется, что хороший анальгетический эффект танезумаба и улучшение качества жизни, которых можно добиться с помощью танезумаба у данной категории пациентов, во многом «перевешивают» риск возможных осложнений.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Достижения ревматологии в XXI в. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):133-140. [Nasonov EL. The achievements of the rheumatology in the XXI century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):133-140 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140
2. Morel J, Mulleman D. Rheumatology, the multitude of options. *Med Sci (Paris)*. 2019;35(12):1029-1033. doi: 10.1051/medsci/2019204
3. Paci A, Desnoyer A, Delahousse J, Blondel L, Maritaz C, Chaput N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology. Part 1: Monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates and bispecific T-cell engagers. *Eur J Cancer*. 2020;128:107-118. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.005
4. Jiang BC, Liu T, Gao YJ. Chemokines in chronic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther*. 2020;212:107581. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107581
5. Borenstein DG, Hasset AL, Pissetsky D. Pain management in rheumatology research, training, and practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;107(5):2-7. Pak DJ, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Chronification of pain: Mechanisms, current understanding, and clinical implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(2):9. doi: 10.1007/s11916-018-0666-8
6. Finnerup NB. Nonnarcotic methods of pain management. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2440-2448. doi: 10.1056/NEJMr1807061
7. Törmälehto S, Aarnio E, Mononen ME, Arokoski JPA, Korhonen RK, Martikainen JA. Eight-year trajectories of changes in health-related quality of life in knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0219902. doi: 10.1371/journal.pone.0219902
8. Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(5):622-630. doi: 10.1016/j.joca.2014.03.009
9. Kongsted A, Kent P, Axen I, Downie AS, Dunn KM. What have we learned from ten years of trajectory research in low back pain? *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:220. doi: 10.1186/s12891-016-1071-2
10. Deyo RA, Bryan M, Comstock BA, Turner JA, Heagerty P, Friedly J, et al. Trajectories of symptoms and function in older adults with low back disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40(17):1352-1362. doi: 10.1097/BRS.0000000000000975
11. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbetta B, Gualtieri F, Azzolina D, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564-2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319
12. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087
13. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448-2460. doi: 10.1001/jama.2018.18472
14. Taylor S, Everett S, Taylor T, Watson DJ, Taylor-Stokes G. A measure of treatment response: patient and physician satisfaction with traditional NSAIDs for osteoarthritis control. *Open Access Rheumatol*. 2013;5:69-76. doi: 10.2147/OARRR.S41940
15. Payne VL, Singh H, Meyer AN, Levy L, Harrison D, Graber ML. Patient-initiated second opinions: systematic review of characteristics and impact on diagnosis, treatment, and satisfaction. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(5):687-696. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.02.015
16. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Baumont G, Bruyère O, Rannou F, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1
17. Barker PA, Mantyh P, Arendt-Nielsen L, Viktrup L, Tive L. Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. *J Pain Res*. 2020;13:1223-1241. doi: 10.2147/JPR.S247472
18. Mai L, Huang F, Zhu X, He H, Fan W. Role of nerve growth factor in orofacial pain. *J Pain Res*. 2020;13:1875-1882. doi: 10.2147/JPR.S250030
19. Thoenen H, Bandtlow C, Heumann R, Lindholm D, Meyer M, Rohrer H. Nerve growth factor: cellular localization and regulation of synthesis. *Cell Mol Neurobiol*. 1988;8(1):35-40. doi: 10.1007/BF00712909
20. Emanuele E. NGF and romantic love. *Arch Ital Biol*. 2011;149(2):265-268. doi: 10.4449/aib.v149i2.1367
21. Bélanger P, West CR, Brown MT. Development of pain therapies targeting nerve growth factor signal transduction and the strategies used to resolve safety issues. *J Toxicol Sci*. 2018;43(1):1-10. doi: 10.2131/jts.43.1
22. Jayabalan P, Schnitzer TJ. Tanezumab in the treatment of chronic musculoskeletal conditions. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(2):245-254. doi: 10.1080/14712598.2017.1271873
23. Hefti F. Pharmacology of nerve growth factor and discovery of tanezumab, an anti-nerve growth factor antibody and pain

- therapeutic. *Pharmacol Res.* 2020;154:104240. doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.024
24. Tive L, Bello AE, Radin D, Schnitzer TJ, Nguyen H, Brown MT, et al. Pooled analysis of tanezumab efficacy and safety with subgroup analyses of phase III clinical trials in patients with osteoarthritis pain of the knee or hip. *Pain Res.* 2019;12:975-995. doi: 10.2147/JPR.S191297
25. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. 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
26. Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings ELH, Greenberg HS, Smith MD, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal antiinflammatory drugs in the treatment of knee or hip osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1202-1211. doi: 10.1136/annrheum-dis-2013-204905
27. Balanescu AR, Feist E, Wolfram G, Davignon I, Smith MD, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab added on to diclofenac sustained release in patients with knee or hip osteoarthritis: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1665-1672. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203164
28. Spierings ELH, Fidelholtz J, Wolfram G, Smith MD, Brown MT, West CR. A phase III placebo- and oxycodone-controlled study of tanezumab in adults with osteoarthritis pain of the hip or knee. *Pain.* 2013;154:1603-1612. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.035
29. Berenbaum F, Blanco FJ, Guermazi A, Miki K, Yamabe T, Viktrup L, et al. Subcutaneous tanezumab for osteoarthritis of the hip or knee: Efficacy and safety results from a 24-week randomised phase III study with a 24-week follow-up period. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):800-810. doi: 10.1136/annrheum-dis-2019-216296
30. Katz N, Borenstein D, Birbara C, Bramson C, Nemeth MA, Smith MD, 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
31. Kivitz A, Gimbel J, Bramson C, Nemeth MA, Keller DS, Brown MT, 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
32. Gimbel JS, Kivitz AJ, Bramson C, Nemeth MA, Keller DS, Brown MT, et al. Long-term safety and effectiveness of tanezumab as treatment for chronic low back pain. *Pain.* 2014;155(9):1793-1801. doi: 10.1016/j.pain.2014.06.004
33. Markman JD, Bolash RB, McAlindon TE, Kivitz AJ, Pombo-Suarez M, Ohtori S, 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
34. Hochberg M, Tive L, Abramson S, Vignon E, Verburg KM, West CR, et al. When is osteonecrosis not osteonecrosis? Adjudication of reported serious adverse joint events in the tanezumab clinical development program. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):382-391. doi: 10.1002/art.39492

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Алексеева Л.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>