

А.А.Слюсарь¹, П.А.Муравьёва², М.В.Балясин³

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕВИЛИМАБА В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ (ПРИ ОКАЗАНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ)

¹ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва²ООО Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина, Московская область, г. Мытищи³ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва

Контактное лицо: Слюсарь Анна Андреевна: ann.slusar@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: Подтвердить эффективность препарата на догоспитальном этапе для предотвращения развития тяжелых форм инфекции, требующих госпитализации.

Материалы и методы: Для сбора клинико-эпидемиологических данных в сезон 2021-2022 гг. был использован подход активного проспективного когортного исследования для оценки эффективности и безопасности применения препарата левелимаб у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией в амбулаторных условиях. В сравнении участвовали пациенты, получившие 1 или 2 дозы левелимаба в сочетании со стандартной терапией (n=283) и пациенты, добровольно отказавшиеся от использования левелимаба и получавшие только стандартную терапию (n=223). **Результаты:** По данным исследования, пациенты, получившие левелимаб (1 или 2 дозы) имели меньшую частоту госпитализаций в сравнении с пациентами, имевших стандартную терапию с учетом одинаковых лабораторных показателей СРБ (мг/л) в двух исследуемых группах. Пациенты более молодого возраста (до 30 лет) имели гораздо меньший риск развития госпитализаций, чем пациенты более старшего возраста, вне зависимости от применения левелимаба. Так же определяется прямая закономерность между возрастом пациентов и возникновением у них риска госпитализации. Выявлено, что при отказе от применения моноклонального антитела Левелимаб увеличение возраста на каждые 10 лет влияло на увеличение риска госпитализации до 10%. Пациенты после 50 лет отказавшиеся от левелимаба и принимавшие стандартную терапию были госпитализированы в несколько раз чаще, чем пациенты с той же терапией, которые выполнили инъекцию левелимабом. У пациентов, получивших одну дозу (162 мг) или две дозы (324 мг) препарата наблюдался наилучший эффект от проведенной терапии – они имели наименьшую частоту госпитализаций в сравнении с пациентами, которые добровольно отказались от введения моноклонального антитела. При отказе от использования левелимаба вероятность госпитализации увеличивалась до 60%, что имело решающее значение в отношении тех пациентов, кто не сделал ни одной инъекции..

Ключевые слова: моноклональные антитела, левелимаб, Covid-19, амбулаторная практика, госпитализация, С-РБ, осложнение новой коронавирусной инфекции, упреждающая терапия

Для цитирования: Слюсарь А.А., Муравьёва П.А., Балясин М.В. Опыт применения левелимаба в амбулаторной практике (при оказании первичной медико-санитарной помощи) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №1. С. 40–45 DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-40-45

А.А. Slusar¹, P.A. Muraveva², M.V. Balyasin³

Experience with Levilimab in Ambulatory Practice (in the Provision of Primary Medical and Social Care)

¹A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia²Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei, Moscow, Russia³Peoples Friendship University of Russia, Moscow

Contact person: Slusar Anna Andreevna: ann.slusar@yandex.ru

Abstract

Purpose: The aim of the study was to confirm the effectiveness of the drug at the pre-hospital stage to prevent the development of severe forms of infection requiring hospitalization.

Materials and methods: To collect clinical and epidemiological data in the 2021-2022 season, an active prospective cohort study approach was used to assess the efficacy and safety of levilimab in patients with confirmed new coronavirus infection in outpatient settings. The comparison involved patients who received 1 or 2 doses of levilimab in combination with standard therapy (n=283) and patients who voluntarily refused to use levilimab and received only standard therapy (n=223).

Results: According to the study, patients who received levilimab (1 or 2 doses) had a lower frequency of hospitalizations compared to patients who had standard therapy taking into account the same laboratory indicators of CRP (mg/l) in the two study groups. Younger patients (under 30 years of age) had a much lower risk of hospitalization than older patients, regardless of the use of levilimab. There is also a direct correlation between the age of patients and their risk of hospitalization. It was revealed that with the refusal of the use of the Levilimab monoclonal antibody, an increase in age for every 10 years affected an increase in the risk of hospitalization by up to 10%. Patients after 50 years who refused levilimab and took standard therapy were hospitalized several times more often than patients with the same therapy who performed levilimab injection. Patients who received one dose (162 mg) or two doses (324 mg) of the drug had the best effect of the therapy – they had the lowest frequency of hospitalizations compared to patients who voluntarily refused the administration of a mon-

oclonal antibody. When refusing to use levilimab, the probability of hospitalization increased to 60%, which was crucial for those patients who did not have a single injection.

Keywords: monoclonal antibodies, levilimab, Covid-19. ambulatory practice, hospitalization, s-rp, complication of a new coronavirus infection, proactive therapy

For citation: Slusar AA, Muraveva PA, Balyasin MV. Experience with Levilimab in Ambulatory Practice (in the Provision of Primary Medical and Social Care). A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.1:40-45. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-1-40-45

Ведение

В декабре 2019 года были впервые зафиксированы случаи заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, и возбудитель массово распространился по всему миру. С появлением пандемии во всех системах здравоохранения государств возникла острая необходимость по обеспечению населения эффективной и качественной медицинской помощью на всех этапах лечения: от диагностики заболевания до реабилитации переболевших. На сегодняшний день известно более чем о 514 миллионов случаев заболевания и о более чем 6 миллионов смертей по всему миру. [1] Для борьбы с прямыми и косвенными воздействиями пандемии выделялись значительные средства из государственного бюджета страны. Только в 2020г было выделено 2 856,6 трлн. руб. [2]. Несмотря на все затраты, наблюдалось высокие показатели смертности: 2020г - 144,6 тыс. человек [3], 2021г - 252,2 тыс. чел[3]. Расходы на оказание медицинской помощи превысили 7,5% от всего объема финансового обеспечения программы ОМС в сравнении с 2019 годом [4].

Своевременное выявление возбудителя до начала активных клинических проявлений, оказание квалифицированной медицинской помощи, применение препаратов, снижающих частоту госпитализаций и летальных исходов, улучшают прогноз и качество жизни пациентов. Все эти аспекты благоприятно сказываются на экономическом развитии страны, а как следствие на дальнейшем качестве жизни населения. С момента возникновения пандемии было применено беспрецедентно большое количество моноклональных антител для борьбы с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [5]. Многие из ингибиторов ИЛ-6 тоцелизумаба и сариумаба у пациентов не оправдали ожиданий, они показывали противоречивые, а иногда и разочаровывающие результаты [6,7,8,9,10].

Другой препарат левилимаб, так же относящийся к группе моноклональных антител, он связывается с альфа-субъединицей рецептора интерлейкин-6 (ИЛ-6), тем самым блокируя передачу в клетках сигнала ИЛ-6. В исследовании Хлябовой П. и соавторов, левилимаб показал хорошую переносимость, эффективность и благоприятный профиль безопасности, а так же низкую иммуногенность [11].

Материалы и методы

Для сбора клинико-эпидемиологических данных в сезон 2021-2022 гг. был использован подход активного проспективного когортного исследования. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18-65 лет с подтвержденным ПЦР или

ИХА тестированием на COVID 2019, у которых длительность заболевания составляла 3 и более дней, но менее 12. Показатель С-реактивного белка (СРБ) был более или равен 5 мг/л. В исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, активными вирусными гепатитами, ВИЧ-инфицированных, беременных и лактирующих женщин. В исследовании приняли участие 506 наблюдаемых из них 283, кому сделали инъекцию препарата в дозировке 162 мг или 324 мг однократно и 223 пациента тех, кто отказался от инъекции.

В период с ноября 2021 г. по февраль 2022 г. для участия в рандомизированном исследовании было отобрано 506 человек из 1679 пациентов, у которых была подтвержденная новая коронавирусная инфекция методом ИХА или ПЦР. Пациенты, не отвечающие критериям выборки, были исключены из дальнейшего исследования (1173 человек). В условиях дневного стационара при отборе пациентом врачом назначалась инъекция 1 или 2-х доз в зависимости от клинического состояния пациентов и данных лабораторных исследований. Показатель СРБ у пациентов, которым предлагалось провести инъекции препарата, составлял от 5 мг/л до 157 мг/л. После проведения инъекции препарата или отказа от нее пациенту назначалось дальнейшее лечение в амбулаторных условиях.

Посредством телекоммуникационных медицинских технологий сотрудники поликлиники контролировали самочувствие пациента по месту жительства, в амбулаторных условиях проводился забор биоматериала для клинического анализа крови, СРБ, коагулограммы, биохимического анализа крови. В случае ухудшения состояния, бригадой скорой медицинской помощи пациенты направлялись в стационар, где далее и продолжали лечение.

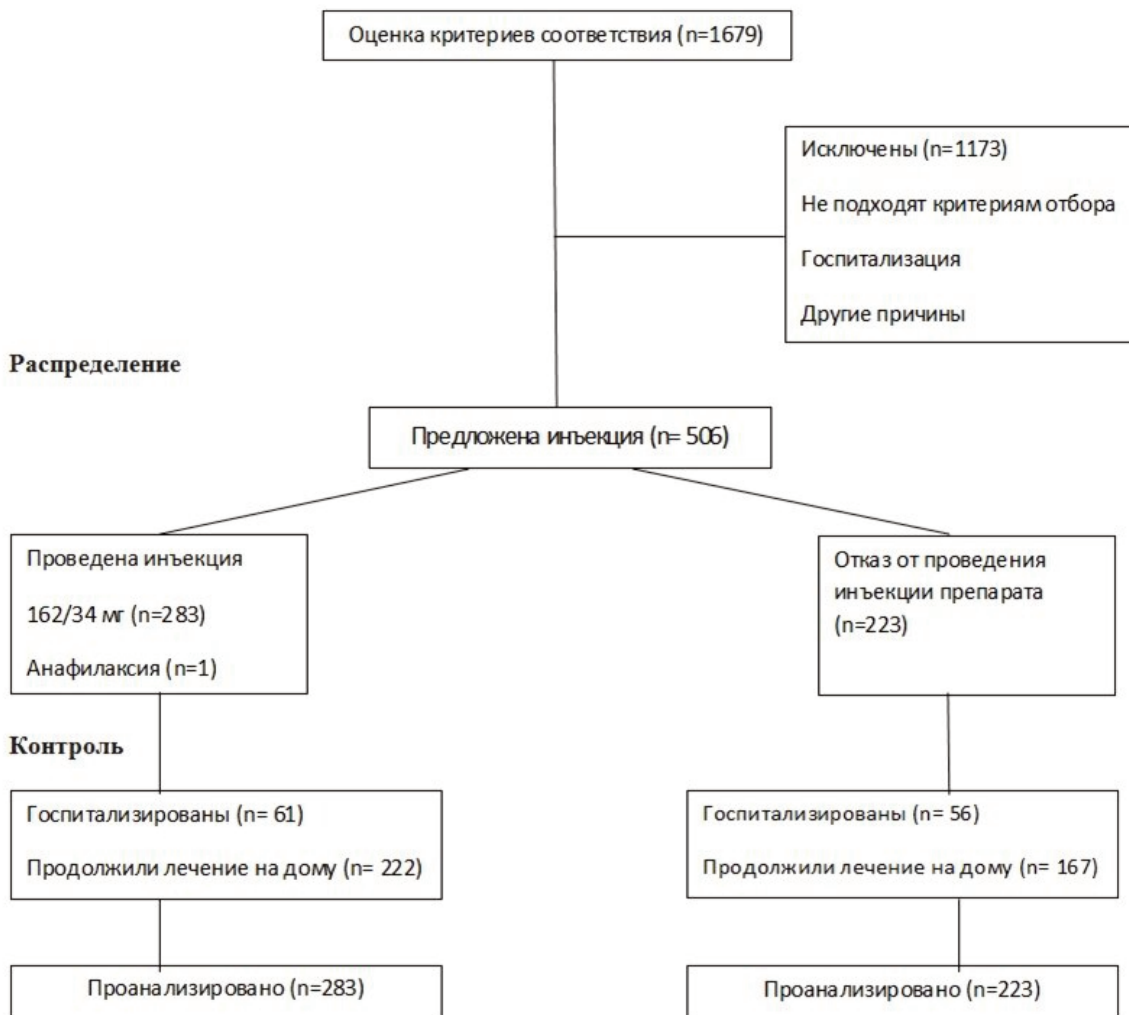
Инъекции проведены 283 пациентам, из них у одного развилась анафилактическая реакция после введения препарата. Из группы включения в дальнейшем были госпитализированы 61 человек, продолжили лечение на дому 222 человека. 223 пациента отказались от инъекции препарата. Из группы лиц, отказавшихся от инъекции, госпитализировано 56 человек, продолжили лечение на дому 167 пациентов. В популяции всех рандомизированных пациентов (n=506) был проведен основной анализ эффективности препарата. В сравнении участвовали две группы: группа 0 (n=223) – те, кто добровольно отказался от лечения ЛВЛ, и группа 1 (n=283) – лица, которым вводились 1 или 2 дозы препарата. Пациенты, не отвечающие критериям

Таблица 1

Статистический анализ
Statistical analyses

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Набор пациентов



включения, были исключены из дальнейшего исследования (n=1173).

Анализ эффективности проводился с учетом всех используемых данных, независимо от исхода каждого конкретного случая. Статистический анализ выполнен с помощью статистического языка R v4.1.2 и GraphPad Prism v9.2. Описательные категориальные данные представлены в виде частот и сравниваются с помощью точного критерия Фишера, количественные данные представлены в виде среднего значения с интервалами 95% ДИ и сравниваются с помощью теста ANOVA. Для оценки отношения шансов используются модели GLM с биномиальной логарифмической связью. Результаты значимы при $p < 0.05$.

Результаты

Сбор клинко-эпидемиологических данных проводился с ноября 2021 г. по февраль 2022 г. В течение

всего исследования у 1 пациента была анафилаксия, умерло 7 человек. Наиболее назначаемые препараты были фавипиравир, амоксициллин + клавулановая кислота или левфлоксацин, ривароксабан или аписабан. Курс лечения составлял в среднем 10 дней. Далее на графиках рассматриваем 2 группы: группа 1 – пациенты, кому вводилась 1 или 2 дозы Левилимаба, группа 2 - пациенты, кто добровольно отказался от введения препарата.

Произведена оценка показателей СРБ у пациентов в двух группах. (Рис.1) Без введения препарата левилимаб у пациентов с показателем СРБ до 100 мг/л из группы 1 риск госпитализации возрастал до 75%, в то время, как у пациентов из группы 2 не превышал 25% с теми же значениями СРБ. При значении показателя СРБ более 200 мг/л процент госпитализируемых пациентов из группы 1 составил менее 40%, из группы 2 достиг 100%.

Таблица 2

Результаты
Results

Характеристики пациентов и оценка результатов			
Параметры	Группа 0 (n=223)	Группа 1 (n=284)	значение (p)
Генер Ж/М (%)	137 (61.43%) / 86 (38.57%)	128 (45.07%) / 156 (54.93%)	0.0003*
Возраст (95% CI)	45.4 (43.8–47.0)	47.1 (45.8–48.5)	0.0996
Возраст ≥ 60	44 / 223 (19.73 %)	52 / 284 (18.31 %)	0.7323
СРБ1 (95% CI)	23.0 (19.9–26.1)	32.5 (28.6–36.4)	0.0002
СРБ2 (95% CI)	43.40 (26.16–60.63)	5.65 (4.22–7.08)	<0.0001
Госпитализация, дни (95% CI)	9.07 (8.32–9.89)	8.02 (7.34–8.76)	0.05019
Госпитализация, количество/всего (%)	57 / 130 (43.85%)	68 / 282 (24.11%)	<0.0001*
Анафилаксия	0 / 223 (0 %)	1 / 284 (0.35 %)	0.9999
Смерть по любым другим причинам	3 / 223 (1.36 %)	4 / 284 (1.41 %)	0.9999
OR			
Возраст	1.02 (1.00–1.04)		0.0142
Группа (0 vs 1)	2.46 (1.58–3.82)		0.0001
Гендер (F vs M)	0.987 (0.648–1.5)		0.9510
aOR			
Возраст	1.03 (1.01–1.05)		0.0142
Группа (0 vs 1)	2.61 (1.66–4.1)		<0.0001
Гендер (F vs M)	0.819 (0.526–1.27)		0.3736
Данные являются средними (95% ДИ); точный критерий Фишера для качественных данных, тест ANOVA для количественных данных; скорректированы с учетом возраста и пола; значение p, выделенное жирным шрифтом, значимо при <0,05			

При оценке влияния возрастных показателей у пациентов с 60 лет в группе 1 возрастал риск госпитализации до 60%, в группе 2 риск госпитализации составлял до 30%. У пациентов 18–20 лет в группе 1 риск госпитализации составлял до 30%, тогда как при введении одной или двух доз левилимаба менее 20%. В целом, из графика видно, что при увлечении возраста пациента на каждые 10 лет, риск госпитализации увеличивался на 10%. (Рис.2)

Сравнивая использование 1 или 2-х доз левилимаба, из графика 3 видно, что ведение одной или двух доз препарата показало большую эффективность в отношении профилактики госпитализации. Пациенты, не получившие ни одной дозы препарата, имели в разы выше риск развития необходимости госпитализации, в отличие от двух других групп. (Рис 3).

Обсуждение

Моноклональные антитела произвели революцию в лечении множества заболеваний человека, включая онкологические, аутоиммунные и воспалительные, представляя новый рубеж в лечении инфекционных заболеваний. В течение последних двух десятилетий получение моноклональных антител стало более доступным для пациентов благо-

даря внедрению в фармацевтическое производство инновационных методов, особенно это актуально для лечения пациентов с COVID-19.

Патогенез коронавирусной инфекции характеризуется гиперактивацией иммунной системы, дисрегуляцией иммунного ответа макроорганизма в результате нарушения образования широкого спектра противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, хемокинов, что может привести к грозным осложнениям, таким как поражение легочной ткани, острый респираторный дистресс-синдром, цитокиновый шторм. Известно, что увеличение уровня ИЛ-6 ассоциировано с более тяжелым течением заболевания. Поэтому, в рамках пандемии для предупреждения неблагоприятного исхода, рассматривается применение генно-инженерных биопрепаратов для воздействия на различные пути активации ИЛ-6, как основу патогенетической терапии. Существует несколько стратегий реализации этой терапии:

- ингибирование рецепторов ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R) – Левелимаб, Тоцелизумаб, Сарилумаб;
- связывание и нейтрализация растворимого белка ИЛ-6 в плазме – Силтуксимаб, Олокизумаб, Клазакидумаб.
- ингибирование янус-киназы, которая влияет на сигнальный путь JAK–STAT – Олюмиант, Федратиниб, Тофацитиниб.

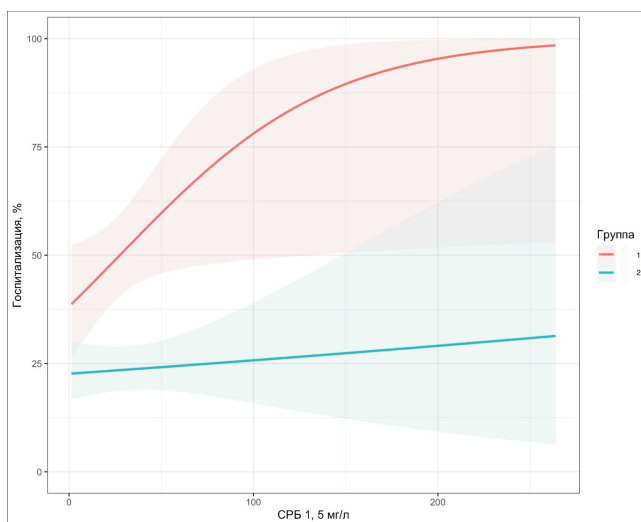


Рис. 1. График зависимости случаев госпитализаций и уровня СРБ.

Fig. 1. Graph of the dependence of hospitalizations and the level of CRP

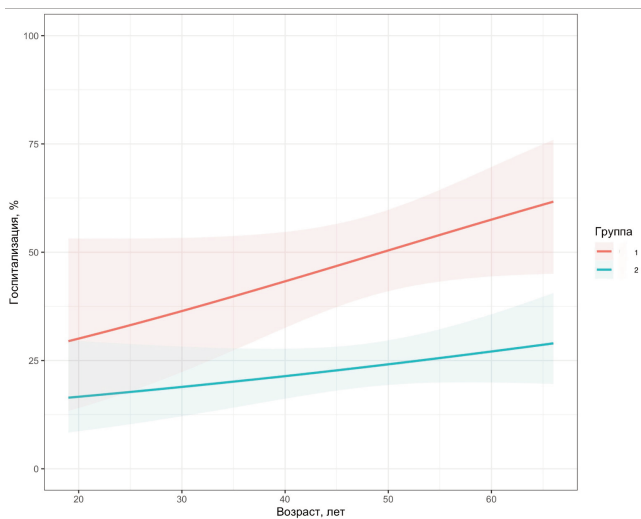


Рис. 2. График зависимости случаев госпитализаций и возраста пациентов.

Fig. 2. Graph of the dependence of hospitalizations and the age of patients.

Левелимаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело, основной механизм действия которого направлен на подавление как растворимых, так и мембранных рецепторы ИЛ-6. В нашем исследовании мы выявили высокую эффективность левелимаба у пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата, что объясняется его возможностью купировать гиперовоспаление. При дополнении стандартной терапии новой коронавирусной инфекции препаратом левелимаб на догоспитальном этапе, наблюдается высокий клинический эффект в виде уменьшения системного воспалительного процесса, а так же предотвращение развития более тяжелых форм данной инфекции, ведущих к жизнеугрожающим состояниям. Применение левелимаба в качестве предиктора улучшения состояния пациентов облегчает течение заболевания и способствует рациональному использованию финансов в области здравоохранения.

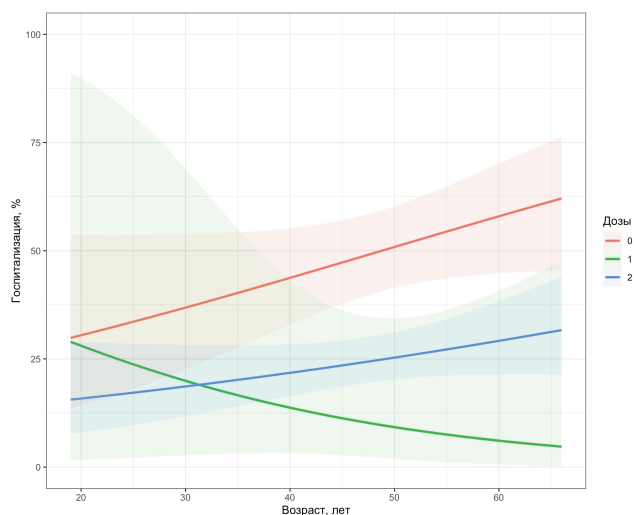


Рис. 3. График зависимости случаев госпитализаций в отношении введении 1-ой и 2-х доз Левелимаба.

Fig. 3. Graph of the dependence of hospitalizations in relation to the administration of the 1st and 2nd doses of Levilimab.

Заключение

В нашем исследовании мы оценивали эффективность применения препарата левелимаб в сочетании со стандартной терапией над той же терапией без применения моноклональных антител в амбулаторных условиях. Полученные данные свидетельствуют о:

1. Положительном влиянии применения Левелимаба в качестве упреждающей терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.
2. Повышении эффективности терапии на амбулаторном этапе лечения, у пациентов, которым был введен препарат Левелимаб.
3. Снижении случаев госпитализаций и предупреждение развития осложнений при выполнении инъекции Левелимабом амбулаторно.
4. Более легком течении заболевания у пациентов молодого возраста.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update // World Health Organization. 2022. No. 91–1. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2022>.
2. Оперативный доклад об исполнении федерального бюджета и бюджета государственных внебюджетных фондов за январь–декабрь 2020 года // Бюллетень Счетной палаты РФ. 2021. № 1. С. 7. URL: <https://ach.gov.ru/audit/>.
3. Пономарев Ю.Ю., Макаров А.В., Борзыкх К.А., Радченко Д.М. Мониторинг пандемии коронавируса за 2021 год // Мониторинг экономической ситуации в России: тенденции и вызовы социально-экономического развития. 2022. № 1. С. 5–8. URL: <https://www.iep.ru/ru/doc/37043/monitoring-pandemii-koronavirusa-za-2021-god.pdf>.
4. Отчёт о результатах деятельности Федерального фонда обязательного медицинского страхования в 2020 году. М.: Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, 2020. С. 13. URL: https://www.ffoms.gov.ru/system-oms/about-fund/fund-activities/1_OTCHET_o_rezultatakh_deyatelnosti_FOMC_za_2020_god.pdf.
5. Hwang Y.C., Lu R.M., Su S.C., et al. Monoclonal Antibodies for COVID-19 Therapy and SARS-CoV-2 Detection // J. Biomed Sci. 2022. V.29, No. 1. P. 1. doi:10.1186/s12929-021-00784-w.
6. Furlow B. COVACTA Trial Raises Questions about Tocilizumab's Benefit in COVID-19 // Lancet Rheumatol. 2020. V.2, No. 10. P. e592.
7. Capra R., De Rossi N., Mattioli F., Romanelli G., Scarpazza C., Sormani M.P., et al. Impact of Low Dose Tocilizumab on Mortality Rate in Patients with COVID-19 Related Pneumonia // Eur. J. Intern. Med. 2020. No. 76. P. 31–35.
8. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P., et al. Effect of Tocilizumab VS Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: a Randomized Clinical Trial // JAMA Intern. Med. 2021. V.181, No. 1. P. 32–40.
9. Investigators R.-C., Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.M., Nichol A.D., et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2021. V.384, No. 16. P. 1491–1502.
10. Zeraatkar D., Cusano E., Martinez J.P.D., Qasim A., Mangala S.O., Kum E., et al. Tocilizumab and Sarilumab Alone or in Combination with Corticosteroids for COVID-19: a Systematic Review and Network Meta-Analysis // medRxiv. 2021. P. 21259867. URL: <https://doi.org/10.1101/2021.07.05.21259867>.
11. Khlyabova P., Ereemeeva A., Lutckii A., Dokukina E., Chernyaeva E., Ivanov R. SAT0040 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bcd-089, Novel Monoclonal Anti-il-6 Receptor Antibody: Results from the First-in-Human Single Dose Escalation Study in Healthy Volunteers // Ann. Rheum. Dis. 2018. V.77, No. 2. P. 884.2–885.

REFERENCES

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. World Health Organization. 2022;91–1. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---11-may-2022>.
2. Operational Report on the Execution of the Federal Budget and the Budget of State Extra-Budgetary Funds for January–December 2020. Bulletin of the Accounts Chamber of the Russian Federation. 2021;1:7. URL: <https://ach.gov.ru/audit/> (In Russ.).
3. Ponomarev Yu.Yu., Makarov A.V., Borzykh K.A., Radchenko D.M. Monitoring the Coronavirus Pandemic for 2021. Monitoring Ekonomicheskoy Situatsii v Rossii: Tendentsii i Vyzovy Sotsialno-Ekonomicheskogo Razvitiya. 2022;1:5–8. URL: <https://www.iep.ru/ru/doc/37043/monitoring-pandemii-koronavirusa-za-2021-god.pdf> (In Russ.).
4. Otchet O Rezultatakh Deyatelnosti Federalnogo Fonda Obyazatel'nogo Meditsinskogo Strakhovaniya v 2020 Godu = Report on the Results of the Activities of the Federal Compulsory Medical Insurance Fund in 2020. Moscow Publ., 2020. P. 13. URL: https://www.ffoms.gov.ru/system-oms/about-fund/fund-activities/1_OTCHET_o_rezultatakh_deyatelnosti_FOMC_za_2020_god.pdf (In Russ.).
5. Hwang Y.C., Lu R.M., Su S.C., et al. Monoclonal Antibodies for COVID-19 Therapy and SARS-CoV-2 Detection. J. Biomed Sci. 2022;29;1:1. doi:10.1186/s12929-021-00784-w.
6. Furlow B. COVACTA Trial Raises Questions about Tocilizumab's Benefit in COVID-19. Lancet Rheumatol. 2020;2;10:e592.
7. Capra R., De Rossi N., Mattioli F., Romanelli G., Scarpazza C., Sormani M.P., et al. Impact of Low Dose Tocilizumab on Mortality Rate in Patients with COVID-19 Related Pneumonia. Eur. J. Intern. Med. 2020;76:31–35.
8. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L., Resche-Rigon M., Porcher R., Ravaud P., et al. Effect of Tocilizumab VS Usual Care in Adults Hospitalized with COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: a Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 2021;181;1:32–40.
9. Investigators R.-C., Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F., Rowan K.M., Nichol A.D., et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N. Engl. J. Med. 2021;384;16:1491–1502.
10. Zeraatkar D., Cusano E., Martinez J.P.D., Qasim A., Mangala S.O., Kum E., et al. Tocilizumab and Sarilumab Alone or in Combination with Corticosteroids for COVID-19: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. medRxiv. 2021:21259867. URL: <https://doi.org/10.1101/2021.07.05.21259867>.
11. Khlyabova P., Ereemeeva A., Lutckii A., Dokukina E., Chernyaeva E., Ivanov R. SAT0040 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bcd-089, Novel Monoclonal Anti-il-6 Receptor Antibody: Results from the First-in-Human Single Dose Escalation Study in Healthy Volunteers. Ann. Rheum. Dis. 2018;77;2:884.2–885.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 11.11.2022. **Принята к публикации:** 30.09.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 11.11.2022. **Accepted for publication:** 30.09.2022