

Эффективность монотерапии иптакопаном при субоптимальном ответе на экулизумаб у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией

О.У. Климова[✉], И.К. Голубовская, Ю.Н. Кузнецов, М.В. Марченко, А.Д. Кулагин

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить гематологический ответ в течение 4 нед монотерапии иптакопаном у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и субоптимальным ответом на длительную терапию экулизумабом.

Материалы и методы. В анализ включены 8 больных, медиана возраста 32 года, с сохранением анемии на длительной терапии экулизумабом. Оценивался гематологический ответ при переключении на пероральную монотерапию иптакопаном 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед.

Результаты. Через 4 нед терапии иптакопаном повышение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л достигнуто у 7/8 (88%), полный ответ – у 6/8 (75%). Медиана прироста уровня гемоглобина составила 32,5 г/л с исходной 85,5 г/л (74–100) до 121,5 г/л (80–141); $p=0,00013$. Независимость от трансфузий эритроцитов достигнута в 100% случаев. Достижение гематологического ответа на терапию иптакопаном сопровождалось снижением абсолютного числа ретикулоцитов, уровня билирубина и лактатдегидрогеназы, а также негативизацией анти-C3d прямого антиглобулинового теста.

Заключение. Пероральный ингибитор фактора В комплемента иптакопан является эффективной опцией лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии у пациентов с субоптимальным ответом на ингибитор комплемента C5 за счет более эффективного контроля экстраваскулярного C3-опосредованного гемолиза.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ингибитор комплемента C5, субоптимальный ответ, ингибитор фактора В, иптакопан

Для цитирования: Климова О.У., Голубовская И.К., Кузнецов Ю.Н., Марченко М.В., Кулагин А.Д. Эффективность монотерапии иптакопаном при субоптимальном ответе на экулизумаб у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Терапевтический архив. 2025;97(1):46–53. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203146

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of iptacopan monotherapy for suboptimal response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Olesya U. Klimova[✉], Irina K. Golubovskaya, Yuriy N. Kuznetsov, Maria V. Marchenko, Alexander D. Kulagin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the hematological response within 4 weeks of iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to long-term eculizumab therapy.

Materials and methods. The analysis included 8 patients, median age 32 years, with persistent anemia on long-term therapy with eculizumab. The hematological response was assessed when switching to oral monotherapy with iptacopan 200 mg twice daily for 4 weeks.

Results. After 4 weeks of iptacopan therapy, an increase in hemoglobin levels by more than 20 g/l was achieved in 7/8 (88%), and a complete response in 6/8 (75%) patients. The median increase in hemoglobin levels was 32.5 g/l from the initial 85.5 g/l (74–100) to 121.5 g/l (80–141); $p=0.00013$. Independence from red blood cell transfusions was achieved in 100% of cases. Achieving a hematological response to iptacopan therapy was accompanied by a decrease in the level of absolute reticulocyte count, bilirubin and lactate dehydrogenase, as well as a negative result of the anti-C3d direct antiglobulin test.

Conclusion. The oral complement factor B inhibitor iptacopan is an effective treatment option for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with a suboptimal response to complement inhibitor C5 due to more effective control of extravascular C3-mediated hemolysis.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement C5 inhibitor, suboptimal response, complement factor B inhibitor, iptacopan

For citation: Klimova OU, Golubovskaya IK, Kuznetsov YuN, Marchenko MV, Kulagin AD. Efficacy of iptacopan monotherapy for suboptimal response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(1):46–53. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203146

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Климова Олеся Усмановна** – врач-гематолог Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой». E-mail: ou_klimova@mail.ru

Голубовская Ирина Константиновна – канд. мед. наук, врач-гематолог Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»

Кузнецов Юрий Николаевич – врач-гематолог Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»

[✉]**Olesya U. Klimova.** E-mail: ou_klimova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7238-729X

Irina K. Golubovskaya. ORCID: 0000-0003-0469-7338

Yuriy N. Kuznetsov. ORCID: 0000-0001-5738-7953

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся комплемент-опосредованным гемолизом, тромбозами, органной дисфункцией и цитопенией [1, 2].

Патогенез ПНГ связан с соматической мутацией гена *PIG-A* в стволовых кроветворных клетках, в результате чего нарушается биосинтез гликозилфосфатидилинозитола – якорной структуры для множества мембранных белков [3]. В результате частичной или полной утраты мембранных ингибиторов комплемента CD55 и CD59 эритроциты становятся чувствительными к комплемент-опосредованному лизису [4, 5]. Экспансия клонов ПНГ происходит в условиях иммуноопосредованного подавления нормальных гликозилфосфатидилинозитол-позитивных стволовых кроветворных клеток, что объясняет взаимосвязь болезни с приобретенной апластической анемией (АА) [2]. Также рассматриваются дополнительные мутации внутри клона ПНГ [6]. Спектр клинических проявлений ПНГ обусловлен хроническим внутрисосудистым гемолизом (ВСГ) и хорошо охарактеризован в крупных когортных исследованиях в России [7, 8]. Помимо анемии и гемоглобинурии, вследствие деплеции оксида азота возникают симптомы гладкомышечной дистонии (дисфагия, абдоминальные боли, эректильная дисфункция) и повышается риск развития тромбозов, которые являются главной причиной летальных исходов при естественном течении ПНГ [1, 2].

Единственным излечивающим методом при ПНГ остается аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, однако ее использование в настоящий момент ограничено случаями превалирования недостаточности кроветворения над ВСГ в контексте АА/ПНГ и клональной эволюции ПНГ в миелодиспластический синдром [9]. Основной концепцией консервативного лечения ПНГ является блокада системы комплемента. Первым препаратом патогенетической терапии ПНГ стал экулизумаб – ингибитор C5 компонента комплемента. Препарат показал себя крайне эффективным в контроле ВСГ, профилактике тромбозов и прогрессии органических нарушений, что позволило улучшить прогноз и качество жизни пациентов [10, 11]. Ускоренный доступ к лечению в России обеспечен разработкой и внедрением в практику первого биоаналога экулизумаба [12–14]. Инновационный ингибитор C5 равулизумаб обладает не меньшей эффективностью и схожим профилем безопасности с экулизумабом при явных преимуществах в более стойкой ингибиции комплемента и удобстве применения у взрослых и детей [15, 16].

Однако по мере накопления опыта применения ингибиторов C5 проявилась проблема субоптимального гематологического ответа – сохранение анемии, трансфузионной зависимости у 30–50% пациентов [17–19]. Ключевой причиной субоптимального гематологического ответа при удовлетворительном контроле ВСГ и отсутствии прогрессии недостаточности кроветворения является феномен экстраваскулярного (синоним – внесосудистого,

внутриклеточного) гемолиза (ЭВГ) в результате сохранения активации проксимальных этапов, приводящих к опсонизации дефектных эритроцитов фрагментами комплемента C3 с последующим их разрушением в печени и селезенке [20]. Перспективы решения данной проблемы дала концепция ингибиции проксимальных этапов активации комплемента (компонента C3, фактора D, фактора В и др.) [21].

Первым зарегистрированным блокатором C3 компонента комплемента стал пэгцетакопан, продемонстрировавший высокую эффективность в контроле как ВСГ, так и ЭВГ [22, 23]. Позже разработан пероральный ингибитор фактора D даникопан, который зарегистрирован в качестве дополнения к терапии ингибиторами C5 [24].

В 2023 г. в США и Европе и в 2024 г. в России одобрен в качестве монотерапии ПНГ пероральный препарат иптакопан. Он является обратимым селективным низкомолекулярным ингибитором фактора В, ключевой протеазы, запускающей альтернативный путь активации комплемента. Ингибирование фактора В блокирует активность C3-конвертазы альтернативного пути, что приводит к уменьшению расщепления C3 на фрагменты C3a и C3b и уменьшению образования C5-конвертазы и мембраноатакующего комплекса [25].

Эффективность и безопасность монотерапии иптакопаном при ПНГ продемонстрированы в двух исследованиях III фазы: APPLY-PNH и APPOINT-PNH [26]. В первое открытое рандомизированное многоцентровое исследование (APPLY-PNH) включены пациенты в возрасте старше 18 лет, получавшие анти-C5-терапию не менее 6 мес, но сохраняющие анемию с уровнем гемоглобина менее 100 г/л при исключении значимой костномозговой недостаточности. Больные были рандомизированы для перехода на иптакопан ($n=62$) или продолжение прежней терапии ($n=35$). Во втором многоцентровом исследовании APPOINT-PNH оценивались безопасность и эффективность препарата у пациентов, ранее не получавших антикомплемментарную терапию (40 взрослых больных с клоном ПНГ >10%, наличием значимого гемолиза с уровнем лактатдегидрогеназы – ЛДГ >1,5 верхней границы нормы – ВГН и гемоглобином <100 г/л). Оба исследования включали в себя 8-недельный период скрининга, 24-недельный период основного исследования и 24-недельный период последующего наблюдения.

В исследовании APPLY-PNH иптакопан превосходил терапию ингибиторами C5 компонента комплемента по всем первичным контрольным точкам. У 51 пациента из 60 оцениваемых в группе иптакопана прирост уровня гемоглобина достиг более 20 г/л без трансфузий, в группе сравнения данный результат не наблюдался ни у одного больного. Уровень гемоглобина более 120 г/л без трансфузий в группе иптакопана зафиксирован у 42 из 60 оцениваемых пациентов и ни у одного из 35 больных в контроле. Доля пациентов, не требовавших трансфузий в период с 14 по 168-й день исследования, в группе иптакопана составила 96,4%, в группе анти-C5-терапии – 26,1%. По вторичным

Информация об авторах / Information about the authors

Марченко Мария Викторовна – врач-гематолог Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»

Кулагин Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, дир. Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»

Maria V. Marchenko. ORCID: 0009-0003-2740-4590

Alexander D. Kulagin. ORCID: 0000-0002-9589-4136

контрольным точкам, помимо отсутствия значимых различий в изменении уровня ЛДГ, в группе иптакопана продемонстрированы лучшие результаты: среднее изменение баллов оценки утомляемости по шкале FACIT-F составило +8,6 против +0,3 в контроле; снижение абсолютного числа ретикулоцитов (АЧР) по сравнению с исходным уровнем составило $-115,8 \times 10^9/\text{л}$ против $-0,3 \times 10^9/\text{л}$; снижение уровня общего билирубина – $-18,9 \pm 3,0$ против $-0,5 \pm 3,9$ мкмоль/л. После завершения периода основного исследования пациенты из группы сравнения переведены на прием ингибитора фактора В, результаты за время последующего наблюдения были идентичные с основной группой [26].

В исследовании APPOINT-PNH после 24 нед монотерапии иптакопаном у 92% пациентов получен прирост гемоглобина более чем на 20 г/л (в среднем на 43 г/л), и 63% пациента достигли уровня гемоглобина выше 120 г/л (средний уровень 126 г/л). Независимость от трансфузий достигнута у 98% пациентов, уровень ЛДГ $< 1,5$ ВГН – у 95%, среднее АЧР снизилось на $82,5 \times 10^9/\text{л}$.

Прорывной ВСГ в исследовании APPLY-PNH отмечался у 2 (3,2%) и 6 (17,1%) пациентов из группы иптакопана и контроля соответственно. В исследовании APPOINT-PNH прорывной ВСГ не документирован.

Иптакопан продемонстрировал приемлемый уровень безопасности. Нежелательные явления (НЯ) на терапии иптакопаном, расцененные как серьезные, зафиксированы у 10% больных в каждом из исследований, однако они не потребовали отмены препарата. Структура наиболее частых НЯ в APPLY-PNH и APPOINT-PNH представлена головной болью (16 и 27,5%), диареей (14,5 и 7,5%), инфекциями верхних дыхательных путей (11,3 и 12,5%), COVID-19 (8,1 и 15%) [26, 27]. Таким образом, монотерапия иптакопаном продемонстрировала свою эффективность как в 1-й линии, так и у пациентов с субоптимальным ответом на ингибиторы C5, ассоциированным с ЭВГ.

Целью данного анализа является оценка гематологического ответа в течение 4 нед монотерапии иптакопаном у больных с ПНГ и субоптимальным ответом на длительную терапию экулизумабом.

Материалы и методы

В анализ включены пациенты с доказанной ПНГ и сохранением анемии на фоне длительного лечения ингибитором компонента комплемента C5 (экулизумабом). Терапия препаратом иптакопан проводилась в рамках когортной программы управляемого доступа компании «Новартис Фарма» в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Пациенты включались в анализ на основании следующих критериев: наличие клона ПНГ $> 10\%$, подтвержденного методом высокочувствительной проточной цитометрии согласно ранее описанному протоколу [28], предшествующая терапия экулизумабом не менее 6 мес, субоптимальный ответ согласно критериям клинических рекомендаций в редакции 2024 г. [9]. Критериями исключения являлись значимая патология печени (уровень трансаминаз более 3 ВГН, активный вирусный гепатит), тяжелые сердечно-сосудистая и легочная патологии, злокачественные новообразования в течение предшествующих 5 лет. Перед включением в программу управляемого доступа все пациенты проходили обследование, включавшее морфологическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое и гистологическое исследование костного мозга, оценку размера клона ПНГ, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, дуплексное сканирова-

ние почечных артерий, эхокардиографию, пробу Реберга, суточную протеинурию, заполнение опросника качества жизни FACIT-F (версия 4).

Пациенты получали терапию препаратом иптакопан (Фабхальта, «Новартис Фарма», Швейцария) в капсулах 200 мг 2 раза в сутки. Начало терапии иптакопаном осуществлялось в течение 1-й недели после введения экулизумаба (медиана на 4-й день, диапазон 2–7-й день). Все пациенты вакцинированы против *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа В и подписывали добровольное информированное согласие на применение незарегистрированного лекарственного препарата, предоставляемого в рамках программы управляемого доступа, и на использование информации в научных исследованиях и публикациях. Начало терапии иптакопаном осуществлялось в условиях федерального центра, в случае удовлетворительной переносимости пациент продолжал терапию в амбулаторных условиях по месту жительства.

Первичными конечными точками анализа были повышение уровня гемоглобина более 20 г/л от исходного и достижение уровня гемоглобина более 120 г/л без трансфузий через 4 нед лечения. Вторичными конечными точками являлись улучшение среднего балла по шкале FACIT-F, отсутствие повышения уровня ЛДГ $> 1,5$ норм и новых тромботических осложнений, отсутствие НЯ, требующих прерывания лечения.

Оценка ответа на фоне терапии иптакопаном проводилась на 7, 14, 21, 28-й день, далее ежемесячно или чаще при клинической необходимости и включала контроль клинических симптомов гемолиза и лабораторных показателей (клинический анализ крови, ретикулоциты, билирубин, ЛДГ, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, проба Кумбса) и заполнение опросника оценки утомляемости FACIT-Fatigue (FACIT-F). Контроль токсичности производился с помощью опроса, физического осмотра, лабораторных анализов.

Для статистической обработки полученных данных использованы методы описательной статистики (число наблюдений, пропорции, медианы, диапазоны значений, межквартильные размахи). Оценка статистической значимости различий при повторных измерениях проводилась с использованием критерия Фридмана. Все расчеты и построение графиков проводились с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты

В анализ включены 8 пациентов (табл. 1). Медиана возраста составила 32,5 (23–75) года, преобладали пациенты женского пола ($n=5$, 63%), классическая форма имела у 3 (37%) и АА/ПНГ – у 5 (63%) пациентов. Все пациенты с АА/ПНГ находились в полной или частичной ремиссии АА, 2 пациента продолжали терапию циклоспорином А. Тромбозы и эпизоды острого повреждения почек документированы в анамнезе у 1 (12,5%) и 2 (25%) больных соответственно. Медиана длительности терапии экулизумабом на момент включения в программу управляемого доступа составляла 33 (21–66) мес. Повышенную дозу экулизумаба (1200 мг) получали 2 (25%) пациента. Гематологический ответ на терапию экулизумабом оценивался как частичный в 5 (63%) и малый в 3 (37%) случаях, в том числе у 5 (63%) пациентов сохранялась потребность в трансфузиях эритроцитов. Уровень ЛДГ во всех случаях был ниже 1,5 ВГН, тогда как 7 (88%) больных имели устойчивое повышение уровня билирубина и АЧР выше $120 \times 10^9/\text{л}$. По-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных (n=8)
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients (n=8)

Параметр	Пациенты								Вся когорта, n (%) или медиана (мин-макс)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Пол	М	Ж	М	Ж	Ж	Ж	М	Ж	Мужчины 3 (37,5) Женщины 5 (62,5)
Возраст, лет	27	29	34	23	75	24	57	42	31,5 (23–75)
Форма ПНГ	АА/ ПНГ	Клас- сиче- ская	АА/ ПНГ	Клас- сиче- ская	АА/ ПНГ	Клас- сиче- ская	АА/ ПНГ	АА/ ПНГ	Классическая 3 (37,5) АА/ПНГ 5 (62,5)
Манифестные тромбозы	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да 1 (12,5) Нет 7 (87,5)
Эпизоды острого повреждения почек	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да 2 (25) Нет 6 (75)
Время терапии экулизумабом, мес	21	23	22	36	30	66	35	56	32,5 (21–66)
Анти-С3d прямой антиглобулиновый тест	-	+++	++	+++	-	++	+++	+++	Положительный 6 (75) Отрицательный 2 (25)
Потребность в трансфузиях эритроцитов	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Да 5 (62,5) Нет 3 (37,5)
Гемоглобин, г/л	75	100	87	85	74	75	86	91	85,5 (74–100)
АЧР, ×10 ⁹ /л	256	303	207	197	98	463	181	529	232 (98–529)
Абсолютное число нейтрофилов, ×10 ⁹ /л	2	1,57	1,02	0,92	1,99	1,26	2,88	2,35	1,78 (0,92–2,88)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	174	231	113	159	75	125	238	456	166,5 (75–456)
Билирубин общий, мкмоль/л	34,4	87,4	54,9	29,2	16	63,6	48,5	38,1	43,3 (16–87,4)
ЛДГ, Ед/л	270	174	313	208	258	215	110	210	212,5 (110–313)
Клон ПНГ, %									
Эритроциты	41,58	92,7	44,31	37,47	31,64	98,26	67,25	99,95	55,78 (31,64–99,95)
Гранулоциты	96,68	97,96	95,9	99,32	76,94	99,53	99,74	99,06	98,51 (76,94–99,74)
Моноциты	94,41	98,26	94,6	99,42	73,17	98,62	98,84	98,59	98,43 (73,17–99,42)

ложительный анти-С3d прямой антиглобулиновый тест получен в 6 (75%) случаях. Медиана размера клона ПНГ среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов составляла 55,78% (31,64–99,95), 98,51% (76,94–99,74) и 98,43% (73,17–99,42) соответственно.

К моменту анализа медиана времени приема иптакопана составила 7 (6–16) нед. Переносимость терапии была удовлетворительной. У 2 пациентов зарегистрированы НЯ: боли в животе (n=2) и учащение стула (n=1). Названные явления купировались приемом спазмолитиков и лоперамида и не повлияли на прием препарата. За время наблюдения ни у одного пациента не зарегистрировано развития прорывного ВСГ.

При оценке эффективности лечения иптакопаном отмечен быстрый гематологический ответ (рис. 1).

Уже через 1 нед терапии в отсутствие трансфузий эритроцитов уровень гемоглобина значимо повысился у 7 из 8 пациентов на 11–33 г/л с медианой 22 г/л. Через 4 нед лечения все 7 (87,5%) быстро отвечающих пациентов достигли первичной конечной точки. Повышение уровня гемоглобина от исходного варьировало от 25 до 57 г/л, медиана прироста составила 35 г/л. В 6 из 8 (75%) случаев уровень гемоглобина превышал 120 г/л, что соответствует достижению критерия полного ответа. При анализе всей когорты медиана прироста уровня гемоглобина составила 32,5 г/л (6–57) с исходной 85,5 г/л (74–100) до 121,5 г/л (80–141); *p*=0,00013.

В наблюдении №5 (пациентка 75 лет с АА/ПНГ) быстрый ответ на терапию иптакопаном не отмечался, однако без повторных трансфузий уровень гемоглобина в течение первых 3 нед терапии оставался стабильным, а через 4 нед повысился на 6 г/л с 74 до 80 г/л, и эта тенденция сохранилась к 6-й недели (85 г/л), что соответствует повышению уровня гематологического ответа с малого до частичного.

На момент последнего контакта у всех пациентов не требуются трансфузии эритроцитов, медиана уровня гемоглобина составляет 120,5 г/л (85–145), а медиана прироста уровня гемоглобина – 32,5 г/л (11–68).

Развитие гематологического ответа сопровождалось устойчивым снижением и нормализацией уровня АЧР, билирубина и ЛДГ (рис. 2–4).

При анализе во всей когорте через 4 нед терапии иптакопаном медиана АЧР уменьшилась на 160×10⁹/л с исходной 232×10⁹/л (98–529) до 68×10⁹/л (34–104); *p*=0,00003. Аналогично медиана уровня общего билирубина сни-

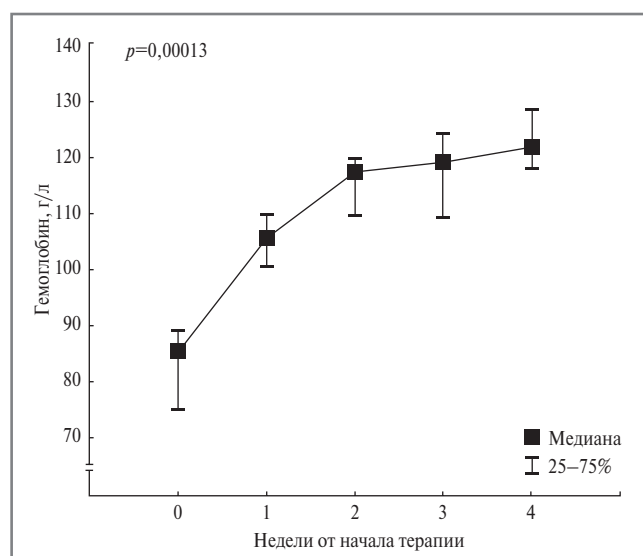


Рис. 1. Уровень гемоглобина в течение 4 нед терапии иптакопаном.

Fig. 1. Hemoglobin levels during 4 weeks of iptacopan therapy.

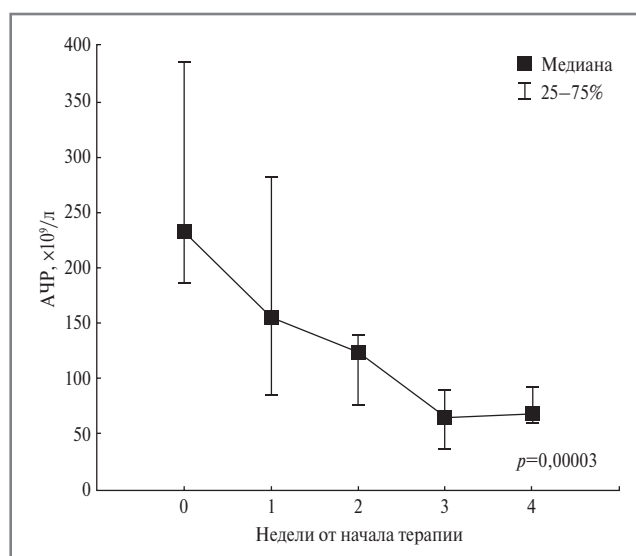


Рис. 2. АЧР в течение 4 нед терапии иптакопаном.

Fig. 2. Absolute reticulocyte counts during 4 weeks of iptacopan therapy.

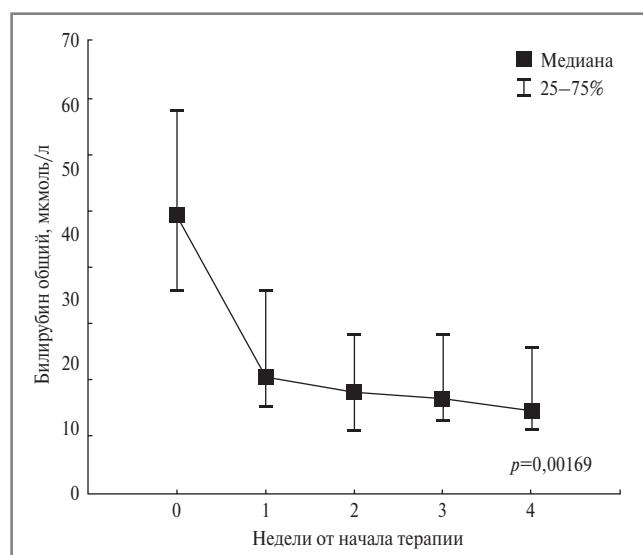


Рис. 3. Уровень билирубина в течение 4 нед терапии иптакопаном.

Fig. 3. Bilirubin levels during 4 weeks of iptacopan therapy.

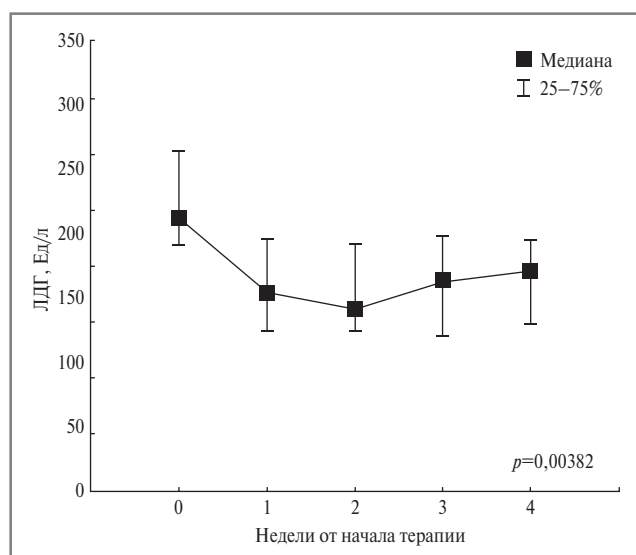


Рис. 4. Уровень ЛДГ в течение 4 нед терапии иптакопаном.

Fig. 4. Lactate dehydrogenase levels during 4 weeks of iptacopan therapy.

зилась на 32,6 мкмоль/л с 43,3 (16–87,4) до 12,9 мкмоль/л (7,8–35,5); $p=0,00169$. Уровень ЛДГ у всех пациентов не превышал 1,5 ВГН во всех точках оценки со снижением с исходного 213 Ед/л (110–313) до 172 Ед/л (86–216); $p=0,00382$.

У всех пациентов ($n=6$) с исходно положительным анти-С3d прямым антиглобулиновым тестом через 4 нед лечения иптакопаном достигнут негативный статус.

Оценка по шкале FASIT-F до старта и на 28-й день приема препарата продемонстрировала значительное уменьшение утомляемости у большинства пациентов. Медиана числа баллов повысилась с 31 (16–41) до 51 (21–52). Отсутствие значимой динамики оценки утомляемости отмечено лишь в наблюдении №5.

Обсуждение

ПНГ относится к редким заболеваниям крови с разнообразной клинической манифестацией, обусловленной хроническим ВСГ, дисфункцией гладкой мускулатуры, цитопенией, тромбозами в различных локализациях, органными нарушениями, в первую очередь нефропатией. В связи с отдельными клиническими проявлениями или осложнениями пациенты направляются к широкому кругу специалистов (терапевты, педиатры, нефрологи, гастроэнтерологи, кардиологи, пульмонологи, ревматологи, неврологи, хирурги, акушеры-гинекологи и др.). Первичная интерпретация различных клинических проявлений ПНГ в рамках единой диагностической концепции затруднена,

что приводит к высокой частоте (до 80%) диагностических ошибок и отсрочке установления диагноза, особенно при классической форме заболевания, с отсутствием выраженной нейтропении и тромбоцитопении [7, 8].

Стандартными методами лечения ПНГ является аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, использование которой ограничено случаями с выраженной недостаточностью кроветворения, и ингибция комплемента [9]. Ингибиторы компонента комплемента C5 экулизумаб и, на современном этапе, равулизумаб радикально изменили прогноз для жизни при ПНГ [14, 15]. Одновременно с этим до 30–50% больных на терапии ингибиторами C5 не достигают хорошей компенсации анемии, что ассоциировано с сохранением слабости и утомляемости, а также потребности в трансфузиях донорских эритроцитов [17–19].

При ПНГ рассматривается несколько причин и механизмов субоптимального эритроидного ответа на терапии C5 ингибиторами: персистенция ВСГ, нарушение продукции эритроцитов и развитие или демаскирование ЭВГ [18, 20, 29]. Клинически значимый ЭВГ документируется примерно у 25–50% пациентов, получающих ингибиторы C5 комплемента [17, 18, 21]. По данным исследования ФГБУ «НМИЦ гематологии» субоптимальный гематологический ответ на терапию ингибитором C5 отмечался у 31 (56%) из 55 пациентов [30]. При этом C3-опосредованный ЭВГ был наиболее частой причиной сохранения анемии у больных с частичным ответом (уровень гемоглобина 80–100 г/л), тогда как при малом ответе (уровень гемоглобина <80 г/л) большое значение имела костномозговая недостаточность.

Распознавание ЭВГ базируется на исключении других причин анемии и лабораторных показателях: анемия, ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, отсутствие значимого повышения ЛДГ, положительный прямой анти-C3d антиглобулиновый тест (проба Кумбса) [21]. Перспективы решения данной проблемы связаны с проксимальными ингибиторами комплемента, мишенью которых выступают компонент C3, фактор D или фактор В [31].

В данной статье представлены первые результаты применения в России перорального ингибитора фактора В иптакопана. В нашем анализе у 7 из 8 пациентов при переводе с экулизумаба на иптакопан зафиксирован непосредственный быстрый эффект в виде прироста уровня гемоглобина без дальнейшей потребности в трансфузиях эритроцитов, что согласуется с данными в исследовании APPLY-PNH [26].

Обращает на себя внимание наблюдение №5 – пациентка старше 75 лет, развившая гемолитическую ПНГ на фоне нетяжелой АА. У данной больной достигнут медленный и лишь частичный ответ на терапию иптакопаном с повышением уровня гемоглобина с 74 до 85 г/л. Следует отметить ряд исходных лабораторных особенностей, которые указывают на меньший вклад ЭВГ в субоптимальный ответ на экулизумаб у данной пациентки: отрицательный прямой антиглобулиновый тест, относительно невысокий уровень АЧР ($98 \times 10^9/\text{л}$), нормальный уровень билирубина. Одновременно с этим на момент начала терапии иптакопаном сохранялись признаки недостаточности кроветворения в рамках частичного ответа на фоне продолжения приема циклоспорина А по поводу нетяжелой АА (тромбоцитопения). Тем не менее достигнутая стабилизация уровня гемоглобина с отсутствием потребности в трансфузиях донорских эритроцитов подтверждает купирование компонента ЭВГ. В свою очередь отсутствие дальнейшего повышения уровня эритроцитов и гемоглобина у данной пациентки обусловлено сохраняющимся компонентом недостаточности костного мозга.

Примечательно, что гематологический ответ у хорошо ответивших пациентов сопровождался уменьшением ретикулоцитоза, снижением уровня билирубина, что указывает на достижение эффективного подавления C3-опосредованного ЭВГ. В пользу этого свидетельствует негативизация прямого антиглобулинового теста вследствие прекращения депозиции фрагментов компонента C3 на эритроцитах. Отсутствие клинических проявлений и стабильно нормальный уровень ЛДГ подтверждают хороший контроль и над ВСГ. У всех ответивших пациентов достигнуто значительное уменьшение утомляемости по данным опросника FACIT-Fatigue. Размер популяции эритроцитов ПНГ нами не оценивался на данном этапе анализа. В опубликованной литературе отмечен рост процента клональных эритроцитов до уровня гранулоцитов, что указывает на полное прекращение гемолиза на фоне терапии иптакопаном [26]. При этом депозиция C3d на ПНГ эритроцитах не превышала 1%.

Все пациенты до начала терапии иптакопаном были вакцинированы против *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов A, C, W, Y и *Haemophilus influenzae*, тип B. В одном случае в течение 2 нед проводилась антибиотикопрофилактика, поскольку на момент инициации лечения не прошло 14 дней от даты вакцинации. Среди описанных в APPLY-PNH НЯ, связанных с приемом препарата, преобладали головная боль (16%), реже – диарея (15%) и тошнота (10%), которые носили кратковременный характер и не требовали специального лечения. Ни один пациент не прекратил лечение по причине НЯ и не был выведен из исследования. В нашей группе на текущем этапе неблагоприятных сосудистых событий и случаев прорывного гемолиза не зафиксировано. Благоприятный профиль безопасности иптакопана должен быть подтвержден при длительном применении.

Закключение

Крупнейшее к настоящему моменту исследование реальной клинической практики подтвердило эффективность ингибитора фактора В комплемента у пациентов с ПНГ. Перевод на терапию иптакопаном у пациентов с персистенцией анемии на ингибиторе комплемента C5 демонстрирует высокую частоту и скорость достижения гематологического ответа – повышение уровня гемоглобина и достижение трансфузионной независимости за счет эффективного контроля как внутрисосудистого, так и внесосудистого C3-опосредованного гемолиза. Оценка предикторов ответа, долгосрочной эффективности и безопасности иптакопана и других проксимальных ингибиторов комплемента позволит сформировать терапевтическую стратегию при субоптимальном ответе на ингибиторы комплемента C5.

Раскрытие интересов. И.К. Голубовская, Ю.Н. Кузнецов, А.Д. Кулагин: доклады на конференциях при поддержке компании «Новартис Фарма». Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. I.K. Golubovskaya, Yu.N. Kuznetsov, A.D. Kulagin: conference presentations supported by «Novartis Pharma». The remaining authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Препарат иптакопан был предоставлен компанией «Новартис Фарма» в рамках программы управляемого доступа.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. Iptacopan was provided by «Novartis Pharma» under a managed access program.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» [№289 от 24.06.2024 «План лечения в рамках когортной программы MAP (программы управляемого доступа) CLNP023N12001M для обеспечения доступа к препарату Иптакопан для пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ)»]. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Compliance with the ethics principles. The study protocol was approved by the Pavlov University's local ethics committee [No. 289, dated 24.06.2024, "Treatment plan within the MAP (managed access program) cohort program CLNP023N12001M to provide access to the Iptacopan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNG)"].

Список сокращений

АА – апластическая анемия
АЧР – абсолютное число ретикулоцитов
ВГН – верхняя граница нормы
ВСГ – внутрисосудистый гемолиз
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
НЯ – нежелательное явление

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ЭВГ – экстрavasкулярный гемолиз
FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) – шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-8. DOI:10.1056/NEJM199511093331904
- de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al.; French Society of Hematology; French Association of Young Hematologists. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 2008;112(8):3099-106. DOI:10.1182/blood-2008-01-133918
- Bessler M, Mason PJ, Hillmen P, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J.* 1994;13(1):110-7. DOI:10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x
- Hillmen P, Bessler M, Mason PJ, et al. Specific defect in N acetylglucosamine incorporation in the biosynthesis of the glycosylphosphatidylinositol anchor in cloned cell lines from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(11):5272-6. DOI:10.1073/pnas.90.11.5272
- Nicholson-Weller A, March JP, Rosenfeld SI, Austen KF. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein, decay accelerating factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80(16):5066-70. DOI:10.1073/pnas.80.16.5066
- Hosokawa K, Nakao S. Somatic mutations and clonal expansions in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Hematol.* 2022;59(3):143-9. DOI:10.1053/j.seminhematol.2022.08.004
- Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):333-41 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: analysis of 150 observations. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2017;10(3):333-41 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-34114
- Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018;17(3):11-21 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: a comparative clinical profile and long-term prognosis. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2018;17(3):11-21 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-2115
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Клинические рекомендации (одобрены Минздравом России). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_489062/d30cb2687ade8f5cac6743fcab379c986113b3c7/ Ссылка активна на 16.12.2024 [Paroksizmal'naia nochnaia gemoglobinuriia. Klinicheskie rekomendatsii (odobreny Minzdravom Rossii). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_489062/d30cb2687ade8f5cac6743fcab379c986113b3c7/ Accessed: 16.12.2024 (in Russian)].
- Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123-8. DOI:10.1182/blood-2007-06-095646
- Brodsky RA, Young NS, Antonioni E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-7. DOI:10.1182/blood-2007-06-094136
- Kulasekararaj A, Brodsky R, Kulagin A, Jang JH. Biosimilars in rare diseases: a focus on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2023;108(5):1232-43. DOI:10.3324/haematol.2022.281562
- Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):77-84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(7):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.07.000818

14. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, et al. Results of long-term therapy with a biosimilar of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol.* 2024;1-9. DOI: 10.1159/000542294
15. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol.* 2022;109(3):205-14. DOI:10.1111/ejh.13783
16. Chonat S, Kulagin A, Maschan A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in pediatric paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2024;8(11):2813-24. DOI:10.1182/bloodadvances.2023012267
17. Kulagin A, Klimova O, Rudakova T, et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. *Blood.* 2018;132(Suppl. 1):2589. DOI:10.1182/blood-2018-99-120139
18. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2600-2. DOI:10.1038/s41409-021-01372-0
19. Kelly RJ, Holt M, Vidler J, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2024;143(12):1157-66. DOI:10.1182/blood.2023021762
20. Notaro R, Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: Mechanism and clinical implications. *Semin Hematol.* 2018;55(3):130-5. DOI:10.1053/j.seminhematol.2018.05.014
21. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10:1157. DOI:10.3389/fimmu.2019.01157
22. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-37. DOI:10.1056/NEJMoa2029073
23. Марченко М.В., Климова О.У., Аникина Е.В., и др. Ингибитор комплемента C3 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией при субоптимальном ответе на терапию ингибитором C5. *Онкогематология.* 2024;19(3):68-78 [Marchenko MV, Klimova OU, Anikina EV, et al. Complement C3 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy. *Oncohematology.* 2024;19(3):68-78 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78
24. Lee JW, Griffin M, Kim JS, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(12):e955-65. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00315-0
25. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(16):7926-31. DOI:10.1073/pnas.1820892116
26. Peffault de Latour R, Roeth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024;390(11):994-1008. DOI:10.1056/NEJMoa2308695
27. Xu B, Kang B, Chen J, et al. Factor B inhibitor iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev.* 2024;66:101210. DOI:10.1016/j.blre.2024.101210
28. Sipol AA, Babenko EV, Borisov VI, et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology.* 2015;20(1):31-8. DOI:10.1179/1607845414Y.0000000162
29. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med.* 2022;387(2):160-6. DOI:10.1056/NEJMra2201664
30. Латышев В.Д., Фидарова З.Т., Пономарев Р.В., и др. Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами C5-компонента комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Онкогематология.* 2024;19(1):83-91 [Latyshev VD, Fidarova ZT, Ponomarev RV, et al. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2024;19(1):83-91 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91
31. Bodó I, Amine I, Boban A, et al. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. *Adv Ther.* 2023;40(6):2752-72. DOI:10.1007/s12325-023-02510-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2024

