

drom s normocytární či makrocytární anémií, retikulocytózu, výrazně elevovanou hladinu laktát dehydrogenázy a velmi nízkou hladinu hemoglobinu. Pacienti mají typicky při intravaskulární hemolýze negativní přímý i nepřímý antiglobulinový test.

Z klinického hlediska můžeme rozdělit onemocnění na dva typy, je to klasické onemocnění s hemolytickou formou a hypoplasticko-cytopenickou formu, která se projevuje spíše anemickým syndromem a těžkou trombocytopenií. Další skupina pacientů může mít subklinickou formu onemocnění, kdy je přítomen velmi malý PNH klon, nemající v dané chvíli výraznou signifikanci. Výraznou únavou je postiženo přibližně 75–89 % pacientů s PNH. Příčina anémie je dominantně způsobena intravaskulární hemolýzou zapříčiněnou aktivovaným komplementem. Při atace hemolýzy dochází k depleci hladiny oxidu dusnatého, čímž dochází k dystonii hladkého svalstva projevující se spazmy v oblasti jícnu, bolestmi břicha, opresemi na hrudi a u mužů poruchou erekce. Pacienti s chronickou hemolýzou často trpí i chronickým selháním ledvin. Dalším závažným klinickým projevem onemocnění jsou trombotické komplikace v arteriálním či venózním řečišti, nezřídka v oblasti jaterních či slezinných žil, v mozkových splavech, tj. v klinicky atypických lokalizacích trombózy. Zhruba 29–44 % pacientů s PNH prodělá více než jednu trombózu během svého života. Příčinou trombotických komplikací je intravaskulární hemolýza (IVH) s velmi vysokým trombotickým potenciálem. Riziko trombózy je u těchto nemocných výrazně zvýšeno a není zcela odstraněno ani účinnou antikoagulační léčbou, pokud není stabilizované základní onemocnění.

Možnosti léčby

Před zavedením specifické terapie byli pacienti s paroxysmální noční hemoglobinurií léčeni pouze substituční a podpůrnou léčbou. Pacienti s klinicky manifestním anemickým syndromem byli léčeni podáváním transfuzí, jež zmírňovaly klinické potíže pacientů, ale neovlivňovaly základní onemocnění. Navíc zde byla přítomna rizika vyplývající z této léčby, a to jak přetížení železem, tak možný přenos infekcí či riziko posttransfuzních reakcí.

V posledním desetiletí se v oblasti terapie PNH objevily monoklonální protilátky, které zcela změnily léčbu onemocnění. Léčba inhibitory komplementu výrazně snížila trombotické riziko nemoci a výrazně zmírnila klinické potíže pacientů.

Léčbu pacientů s PNH lze v současnosti rozdělit na blokátory terminální části komplementu, kam řadíme ekulizumab a ravulizumab, a na blokátory alternativní kaskády komplementu, kam řadíme pegcetacoplan, iptacoplan a danikopan.

Historicky prvním přípravkem schváleným pro léčbu pacientů s PNH byl ekulizumab. Ekulizumab je monoklonální protilátka, jejíž účinek je cílený na zastavení rozpadu krvinek cestou blokády C5 složky komplementu. Léčba pacientů spočívá v pravidelném 14denním parenterálním podání ekulizumabu. Před podáním léčby všemi inhibitory komplementu je povinnost všechny pacienty očkovat proti meningokokové infekci, pokud jsou pacienti dále léčeni inhibitory komplementu, je nutno pamatovat i na opakované přeočkování pacientů dle platných národních očkovacích doporučení. Před několika lety se do klinické praxe dostala i druhá generace inhibitoru komplementu, a to ravulizu-

mab. Ravulizumab je upravený inhibitor komplementu, jenž poskytuje rychlou, kompletní a setrvalou inhibici C5 složky komplementu. Tato upravená molekula umožňuje parenterální podání s intervalem osm týdnů a je vhodná pro stabilní pacienty bez výrazné průlomové nebo extravaskulární hemolýzy (EVH). Cílem efektivní léčby PNH je kontrola intravaskulární hemolýzy (IVH) a vymizení klinických potíží pacienta. V klinické praxi používané inhibitory C5 složky komplementu, ekulizumab a ravulizumab, zvýšily přežití pacientů s PNH a zmírnily projevy onemocnění kontrolou intravaskulární hemolýzy (IVH), což se odráží ve snížení hladiny sérové laktát dehydrogenázy. I přes velmi účinnou léčbu inhibitory C5 složky komplementu asi 82 % pacientů nedosahuje normalizace hodnoty hemoglobinu (1). Z těchto pacientů má 10–29 % reziduální intravaskulární hemolýzu (IVH), která je způsobena suboptimální inhibicí C5 složky komplementu, a 25–50 % extravaskulární hemolýzu (EVH). Příčinou tohoto stavu může být zvýšení aktivity EVH na podkladě akumulace C3b složky komplementu a následně C3 medi- tované opsonizace erytrocytů, jež ústí v extravaskulární fagocytózu (2).

V léčbě těchto pacientů se nyní uplatňují blokátory alternativní dráhy komplementu.

Jako první inhibitor alternativní dráhy komplementu získal schválení ke klinickému užití preparát pegcetacoplan (3). Jako další perorální preparát z této skupiny preparátů působících na alternativní složku komplementu byl vyvinut Iptacoplan, který blokuje faktor B a danikopan, působící na faktor D komplementu.

Mechanismus účinku danikopanu

Danikopan se reverzibilně váže na faktor D komplementu a působí jako selektivní inhibitor jeho funkce. Inhibicí faktoru D danikopan selektivně blokuje alternativní cestu aktivace komplementu, což vede k zabránění produkce mnoha efektorů po aktivaci komplementu alternativní cestou, mezi něž patří i fragmenty C3. Další dvě cesty aktivace komplementu (klasická a lektinová) zůstávají aktivní. Inhibiční účinek danikopanu na aktivaci komplementu alternativní cestou inhibuje ukládání fragmentů C3 na erytrocytech při PNH; toto ukládání je klíčovou příčinou extravaskulární hemolýzy (EVH), která se může stát klinicky významnou u malé podskupiny pacientů s PNH užívajících inhibitor C5. Udržování inhibice C5 kontroluje život ohrožující patofyziologické důsledky aktivace terminálního komplexu komplementu u základního onemocnění PNH (4).

Farmakokinetické vlastnosti

Danikopan – chemická struktura

