

افقهای جدید در درمان نورگزایی چشم در بیماریهای دیابت و استحاله سنی ماکولا

دکتر ناصر شعیعی، دکتر مسعود سهیلیان *

* گروه چشم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تکامل جنینی و در رتینوپاتی پرولیفراتیو (تشکیل عروق جدید غیر طبیعی) میزان VEGF با میزان ایجاد عروق جدید در ارتباط می‌باشد. آنتاگونیست‌های درمانی VEGF منجر به مهار قابل توجه نورگزایی شبکیه و کوروتید و نیز کاهش نفوذپذیری عروق می‌شوند. چندین استراتژی درمانی در جهت مهار فعالیت VEGF در حال بررسی هستند که شامل خنثی کردن VEGF، بلوک رسپتور ۲-VEGF یا تخریب mRNA مربوط به VEGF می‌شوند (۲). از جمله داروهای خنثی کننده VEGF می‌توان به این موارد اشاره کرد: آپتامر نوترالیزان (pegaptanib)، قسمتی از آنتی‌بادی منوکلونال ضد VEGF (ranibizumab) و آنتی‌بادی منوکلونال ضد VEGF (bevacizumab) و آنالوگ رسپتور (SFLT-1) و مثال داروی ضد رسپتور ایمونوگلوبولین باندنه شونده با پروتئین می‌باشد. از موارد فوق سه داروی pegaptanib، ranibizumab و bevacizumab در کارآزمایی‌های بالینی نتایج امیدوار کننده‌ای را نشان داده‌اند.

Pegaptanib: یک الیگونوکلوئوتید RNA با ۲۸ باز است که تمایل چسبندگی زیاد به VEGF دارد لذا مانع چسبیدن VEGF به رسپتور می‌شود (۳). در یک کارآزمایی بالینی دوز ۰/۳mg داخل ویتراهی آن به فواصل ۶ هفته به مدت ۴۸ هفته در کاهش سرعت کاهش دید در ARMD موثر بوده است. قیمت هر دوز تزریقی این دارو ۹۹۵ دلار می‌باشد.

Ranibizumab: قسمتی از آنتی‌بادی منوکلونال نوترکیبی است که برای تمام ایزوفورمهای VEGF انسانی اختصاصی است. بر خلاف آنتی‌بادی کامل، ranibizumab قابلیت عبور از لایه محدود کننده داخلی شبکیه و نفوذ به فضای ساب رتینال پس از تزریق داخل ویتراهی در میمون را نشان داده است. در

رتینوپاتی دیابتی شایعترین علت کوری در سن ۲۰ تا ۶۴ سالگی و استحاله سنی ماکولا (Aged-related macular degeneration=ARMD) شایعترین علت کوری در سن بالاتر از ۶۰ سالگی است. در بسیاری از موارد ایجاد عروق جدید در شبکیه عامل کاهش بینایی است (۱). در گذشته پیشرفت قابل توجهی در تحقیقات مربوط به آنژیوژنیزس از جمله نحوه ایجاد عروق جدید در بیماریها به دست آمده است. در پاتوژنز رتینوپاتی دیابتی و ARMD، افزایش نفوذپذیری عروقی و در نتیجه ادم رتین و تجمع مایع ساب‌رتینال و ایجاد عروق جدید که مستعد خونریزی می‌باشند، نقش اساسی دارند. درمان پذیرفته شده در حال حاضر لیزرتراپی است اما این درمان نیز عوارضی چون عدم اختصاصی بودن، تخریب رتین و اختلال دید را به دنبال دارد. همچنین گاه علی‌رغم حداکثر درمان، بیماری پیشرفت می‌کند لذا نیاز به درمانی که مدیاتورهای مولکولی نورگزایی چشمی را هدف می‌گیرد احساس می‌شود.

فاکتور رشد سلولهای اندوتلیال عروق (Vascular endothelial growth factor=VEGF) یک مدیاتور محوری در چرخه ایجاد عروق جدید و نیز یک فاکتور قوی در افزایش نفوذ پذیری عروق می‌باشد. دو نوع رسپتور در سطح سلولها دارد. عمده اثر پروآنژیوژنیک آن از طریق رسپتور تیپ ۲ (VEGF-۲) است. در حالت طبیعی احتمالاً VEGF در حفظ شبکیه و عروق آن موثر است. در رتین در حال

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان دکتر لبافی‌نژاد، دکتر مسعود سهیلیان

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۸/۲۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۸/۲۰

عوارض بالقوه مهار سیستمیک *VEGF*: در افراد سالم، چشم تقریباً از سیستم گردش خون عمومی ایزوله می‌باشد اما در نورگ‌زایی چشم این سد شکسته می‌شود لذا در تزریق داخل ویتیره داروهای ضد آنژیوژنز، مواجهه سیستمیک با دارو اجتناب‌ناپذیر است. البته دوز تزریق داخل چشمی این داروها بسیار کم است. در مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی، مقادیر بسیار ناچیز دارو در خون و چشم مقابل پس از تزریق داخل ویتیره‌ای داروها ردیابی شده است. لذا خطر بالقوه عوارض سیستمیک همانند عوارض قلبی-عروقی و سیستم عصبی مرکزی وجود دارد که البته اثبات شده نیست. در یک مطالعه برای بررسی عوارض سیستمیک *Pegaptanib* طی ۵۴ هفته پس از تزریق، عوارض سیستمیک از گروه کنترل بیشتر نبود.

در مجموع، داروهای ضد *VEGF* افق جدیدی را در درمان رتینوپاتی دیابتی و *ARMD* ایجاد کرده‌اند اما احتمالاً *VEGF* در حفظ شبکه و عروق رتین نیز موثر است. لذا استفاده بی‌رویه از این دارو نیز عوارض خود را به همراه خواهد داشت که باید مد نظر قرار گیرد.

یک کارآزمایی بالینی، دوز ۵۰۰-۳۰۰ میکروگرم داخل ویتیره‌ای هر ۴ هفته برای ۴ دوز، در افزایش دید بیماران مبتلا به *ARMD* موثر بوده است (۴).

Bevacizumab: آنتی‌بادی منوکلونال نوترکیبی به صورت کامل می‌باشد که برای تمام ایزوفورمهای *VEGF* انسانی اختصاصی است. مصرف این دارو به صورت داخل وریدی در درمان سرطان کولون تائید شده است (۵). این دارو نسبت به دو داروی فوق در ایران بیشتر در دسترس بوده و استفاده می‌گردد. کارآزمایی بالینی جهت بررسی اثر تزریق داخل ویتیره‌ای این دارو در حال انجام است. گزارشهای اولیه نویدبخش اثر مفید تزریق داخل ویتیره‌ای این دارو در نورگ‌زایی‌های داخل چشمی می‌باشد.

از محدودیتهای عمده در مصرف داروهای فوق، نیاز به تزریق مکرر داخل ویتیره‌ای دارو می‌باشد. تزریق داخل ویتیره عوارض بالقوه‌ای همچون اندوفتالمیت (احتمال ۱۶٪ در هر تزریق) و یا جداسدگی شبکیه (احتمال ۰/۰۸٪) و ایجاد آب مروارید تروماتیک (احتمال ۰/۰۷٪) را به همراه دارد.

REFERENCES

1. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:552-63.
2. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitor of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005;293(12):1509-13.
3. Product information. Macugen, pegaptanib sodium injection. Gilead Sciences Inc., San Dimas, California, December 2004. Available at: www.fda/medwatch/mn_uspi.html.
4. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc F, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-33.
5. Ratner M. Genetech discloses safety concerns over Avastin. *Nat Biotechnol* 2004;22:1198.