

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

دکتر ناصر شعیبی، دکتر مسعود سهیلیان *

* گروه چشم‌پزشکی، 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. آنتاگونوسترهای 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 mRNA VEGF، بلوك رسپتور ۲ VEGF یا تخریب VEGF مربوط به VEGF می‌شوند (۲). از جمله داروهای خنثی کننده VEGF می‌توان به این موارد اشاره کرد: آپتامر نوتراپیازن VEGF (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 بانده شونده با پروتئین می‌باشد. از موارد فوق سه داروی pegaptanib، ranibizumab و bevacizumab در کارآزمایی‌های بالینی نتایج امیدوار کننده‌ای را نشان داده‌اند.

Pegaptanib یک الیگونوکلئوتید 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 ویترهای 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 نوتراپیکی است که برای تمام ایزوفورمهای VEGF انسانی اختصاصی است. برخلاف آنتی‌بادی کامل، ranibizumab قابلیت عبور از لایه محدود کننده داخلی شبکیه و نفوذ به فضای ساب رتینا پس از تزریق داخل ویترهای در میمون را نشان داده است. در

رتینوپاتی دیابتی شایعترین علت کوری در سن ۲۰ تا ۶۴ سالگی و استحالة 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 آنزیوژنیس از جمله نجوه ایجاد عروق جدید در بیماریها به دست آمده است.

در پاتوژن رتینوپاتی دیابتی و ARMD، افزایش نفوذپذیری عروقی و در نتیجه ادم رتین و تجمع مایع ساب رتینال و ایجاد عروق جدید که مستعد خونریزی می‌باشند، نقش اساسی دارند. درمان پذیرفته شده در حال حاضر لیزتراتی 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 میدیاتورهای مولکولی نورگزایی چشمی را هدف می‌گیرد احساس می‌شود.

فاکتور رشد سلولهای اندوتیال 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. VEGF دو نوع رسپتور در سطح سلولها دارد. عمدۀ اثر پروآنژیوژنیک آن از طریق رسپتور VEGF-۲ (VEGFR-2) 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 لیافی‌زاد، دکتر مسعود سهیلیان

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۸/۲۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۸/۲۰

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 ویتره داروهای ضد آنزیوژن، مواجهه سیستمیک با دارو اجتناب ناپذیر 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 ویتره‌ای 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 در حفظ شبکیه 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 ۳۰۰-۵۰۰ میکروگرم داخل ویتره‌ای 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 سلطان کولون تأیید 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 ویتره‌ای این دارو در حال انجام است. گزارش‌های اولیه نویدبخش اثر مفید تزریق داخل ویتره‌ای این دارو در نورگزایی‌های داخل چشمی می‌باشد.

از محدودیتهای عمدی در مصرف داروهای فوق، نیاز به تزریق مکرر داخل ویتره‌ای دارو می‌باشد. تزریق داخل ویتره عوارض بالقوه‌ای همچون اندوفتالمیت (احتمال ۱۶٪ در هر تزریق) و یا جداشگی شبکیه (احتمال ۸٪) و ایجاد آب مروارید تروماتیک (احتمال ۷٪) 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.1do/medicines/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.