

# (13) Wpływ miejscowo stosowanych inhibitorów VEGF na homeostazę układu naczyniowego – kontrowersje wokół bezpieczeństwa terapii doszkliskowej u pacjentów z AMD

*The impact of locally administrated VEGF inhibitors on vascular homeostasis – controversies concerning safety of intravitreal therapy in AMD patients*

Anna Machalińska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Kierownik: dr hab. n. med. Barbara Wiszniewska

<sup>2</sup> Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

<b>Streszczenie:</b>	Inhibitory VEGF, podawane doszkliskowo, stanowią podstawową grupę leków stosowanych w terapii wysiękowej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). W swoich założeniach doszkliskowa podaż leków blokujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) powinna prowadzić do uzyskania optymalnego stężenia substancji czynnej wyłącznie miejscowo, w objętej procesem chorobowym siatkówce i naczyniówce, a równocześnie wykluczyć ogólne działania niepożądane lub je ograniczyć. Niemniej jednak w przebiegu schorzeń okulistycznych, które manifestują się patologiczną neowaskularyzacją, dochodzi bardzo często do uszkodzenia bariery krew-siatkówka i przenikania aktywnych inhibitorów od krążenia ogólnego. Ustalenie skali ewentualnego działania ogólnoustrojowego terapii doszkliskowej ukierunkowanej na blokowanie VEGF ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa pacjentów zakwalifikowanych do takiego leczenia. W niniejszej pracy przedstawiono istniejący stan wiedzy na temat bezpieczeństwa terapii doszkliskowej inhibitorami VEGF, które jest oceniane w różnych modelach eksperymentalnych oraz próbach klinicznych. Przedyskutowano ponadto potencjalnie skutki ich działania systemowego, zwłaszcza dla pacjentów z zaawansowaną miażdżycą. Odnosząc się do patofizjologicznych podstaw działania inhibitorów VEGF, zaproponowano również nowe metody oceny bezpieczeństwa tej grupy leków na poziomie ogólnoustrojowym.
<b>Słowa kluczowe:</b>	zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, ranibizumab, bevacizumab, incydenty zatoworowo-zakrzepowe.
<b>Summary:</b>	Intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors constitutes currently the first-line treatment in neovascular age-related macular degeneration (AMD). By intravitreal application of the drug, the dosage can be kept low while maximizing its effect on choroidal neovascularization and minimizing potential adverse systemic effects. However, the eye-blood barrier is often disrupted in ophthalmic neovascular disorders and the drugs can be detected in circulating blood despite being administered as an intraocular injection. As patients with AMD constitute a high-risk population for cardiovascular events, the safety of anti-VEGF therapies must be precisely and thoroughly assessed. In the present work, the recent reports documenting systemic safety of intravitreal VEGF inhibitors have been reviewed. Moreover, the novel methods to assess the potential systemic effect on vascular homeostasis as the consequence of such therapy have been also discussed.
<b>Key words:</b>	age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor, ranibizumab, bevacizumab, acute thromboembolic events.

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) stanowi jedną z najczęstszych przyczyn nieodwracalnego pogorszenia widzenia centralnego u osób po 50. roku życia. Dane epidemiologiczne wskazują, że w 90% przypadków utrata widzenia związana jest z wystąpieniem wysiękowej postaci choroby i rozwojem patologicznej neowaskularyzacji. Pierwotnym obszarem, na którym nieprawidłowo tworzy się sieć naczyniowa – prowadzi to w konsekwencji do ciężkich zmian na dnie oka – mogą być naczynia włosowate naczyniówki (choroidal neovascularization – CNV) lub łożysko naczyniowe siatkówki (retinal angio-

matous proliferation – RAP). Patologiczne naczynia włosowate o nieszczęsnej i podatnej na uszkodzenia strukturze rozrastają się w przestrzeni podnabłonkowej lub w bardziej zaawansowanym stadium penetrują w obręb przylegającej siatkówki, tworząc anastomozy siatkówkowo-naczyniówkowe. Wymienionym zmianom patologicznym towarzyszą częste krwotoki, wysięk oraz obrzęk siatkówki. W stadium schyłkowym wzrasta aktywność fibroblastów i komórek glejowych, w konsekwencji prowadzi to do powstania blizny włóknistej i niekorzystnego zejścia choroby (1).

Proces nowotworzenia naczyń w zmienionej chorobowo siatkówce stymulowany jest za pośrednictwem wielu cytokin i czynników wzrostu. Kluczowym mediatorem indukującym wzrost i rozwój naczyń krwionośnych, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych, jest czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor – VEGF). W licznych badaniach wykazano, że miejscowy wzrost stężenia VEGF w uszkodzonej siatkówce odgrywa istotną rolę w rozwoju patologicznego nowotworzenia naczyń w przebiegu wysiękowej postaci AMD. Praktycznym wynikiem tych obserwacji było opracowanie związków specyficznym hamujących opisany czynnik wzrostu i włączenie ich do stosowania w leczeniu klinicznym. Obecnie inhibitory VEGF podawane doszkliskowo stanowią podstawową grupę leków stosowanych w terapii wysiękowej postaci AMD. Należą do nich: ranibizumab (Lucentis), którego cząsteczka łączy się ze wszystkimi izoformami VEGF, oraz bardziej specyficzny pegaptanib (Macugen), który blokuje swoiście jedynie izoformę VEGF<sub>165</sub>. W wielu ośrodkach w Europie i na świecie oprócz wymienionych leków stosuje się także bevacizumab (Avastin), który formalnie jest przeznaczony do podania dożylnego i zarejestrowany do leczenia raka jelita grubego. Niemniej jednak z uwagi na stosunkowo niskie koszty terapii w leczeniu AMD podawany jest doszkliskowo na zasadzie off-label. Poszczególne leki różnią się nie tylko właściwościami chemicznymi samej substancji czynnej, ale także farmakokinetyką, aktywnością biologiczną i skutecznością kliniczną (2).

Dotychczasowe obserwacje i doniesienia wskazują, że w ujęciu patofizjologicznym VEGF jest nie tylko ważnym elementem, który determinuje rozwój zmian wysiękowych w przebiegu AMD, lecz także niezwykle istotnym czynnikiem, który reguluje wzrost i metabolizm naczyń krwionośnych w całym organizmie. VEGF bezpośrednio oddziałuje na komórki śródbłonna naczyniowego, wpływając na ich funkcje i przeżycie, regulując przepuszczalność oraz proces zaprogramowanej śmierci. Stymuluje ponadto proces tworzenia krążenia obocznego na obszarach niedokrwienia, działa hipotensyjnie, przeciwzakrzepowo, rozszerza naczynia krwionośne. Przewlekła blokada czynnika VEGF może zatem skutkować rozwojem powikłań ze strony całego układu naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze czy wzmożona gotowość zatorowo-zakrzepowa, i prowadzić w konsekwencji do ostrych incydentów naczyniowych (3). Według założeń doszkliskowa podaż leków blokujących VEGF powinna prowadzić do uzyskania optymalnego stężenia leku wyłącznie miejscowo, w objętej procesem chorobowym siatkówce i naczyniówce, a równocześnie do wykluczenia ogólnych działań niepożądanych lub ich ograniczenia. Niemniej jednak w przebiegu schorzeń okulistycznych, które manifestują się patologiczną neowaskularyzacją, bardzo często dochodzi do uszkodzenia bariery krew-siatkówka izolującej mikrośrodowisko siatkówki od krążenia ogólnego. Nie można zatem wykluczyć, że pomimo miejscowej aplikacji leku może on przenikać do krążenia i skutkować wystąpieniem powikłań o charakterze ogólnoustrojowym.

Stężenie inhibitorów VEGF we krwi obwodowej po podaniu doszkliskowym oceniane było przez wielu autorów zarówno w modelach doświadczalnych, jak i klinicznych. Wyniki tych badań potwierdzają z jednej strony obecność podawanych miejscowo leków w krążeniu ogólnym, z drugiej jednak sugerują,

że stwierdzany w osoczu poziom inhibitorów jest zbyt niski, aby można było ujawnić możliwe działania uboczne na poziomie systemowym. W badaniach na małpach człekokształtnych wykazano, że poziom osoczowego ranibizumabu po podaniu doszkliskowym był ponad 1500 razy niższy od obserwowanego lokalnie, w ciele szklistym (4). W podobnych protokołach doświadczalnych, które przeprowadzono na królikach, okazało się, że stężenia leku we krwi oraz w drugim oku praktycznie są nieoznaczalne (5). Przeprowadzone na królikach badania oceniające farmakokinetykę bevacizumabu wykazały – przeciwnie niż badania nad ranibizumabem – obecność tego leku zarówno w krążeniu systemowym, jak również w drugim oku, którego nie poddano leczeniu. Maksymalne stężenie bevacizumabu w osoczu stwierdzono w 8. dobie od podania doszkliskowego (6). Badania kliniczne wykazały, że stężenie ranibizumabu we krwi pacjentów z AMD, których leczono jego doszkliskowymi iniekcjami, było względnie niskie (0,3–2,36 ng/ml). Jak dowiedziono na podstawie testów klonogennych przeprowadzonych w warunkach *in vitro*, poziom leku stwierdzany w osoczu był zbyt niski, aby zahamować biologiczne działanie VEGF w zakresie 50% jego aktywności wyjściowej.

Wpływ miejscowo podawanych inhibitorów VEGF oceniano także pośrednio, oceniając stan zaawansowania choroby zarówno w oku leczonym powtarzającymi iniekcjami inhibitora, jak i w drugim oku, które także było objęte procesem chorobowym, lecz nie poddano go równoległe działaniu terapeutycznemu. Zgodnie z hipotezą badawczą podawany lek miałby docierać poprzez krążenie ogólne do drugiego oka i również w nim wykazywać swoje działanie farmakologiczne. Jednak wyniki takich obserwacji nie są jednoznaczne. Istnieją doniesienia, które potwierdzają domniemany efekt terapeutyczny w drugim oku – realizowany za pośrednictwem krążenia systemowego, ale są też inne badania, które wykazują brak uchwytynych klinicznie efektów. Analiza retrospektywna 187 pacjentów z obustronnym AMD, leczonych ranibizumabem podawanym tylko do jednego oka, wykazała u 24% chorych kliniczną poprawę odnotowaną w drugim, nieleczonym oku. W grupie kontrolnej obejmującej pacjentów nieleczonych ranibizumabem poprawę stwierdzono natomiast w zaledwie 12,9% przypadków (7). Analogicznego efektu obocznego działania leku po podaniu do jednej tylko gałki ocznej nie potwierdzili w swoich badaniach Gamulescu i wsp. Analizowana kohorta pacjentów nie była tak liczna (26 chorych), niemniej jednak efekt terapii w drugim oku oceniano w badaniu w sposób bardziej obiektywny, dokonując pomiaru centralnej grubości siatkówki za pomocą optycznej koherentnej tomografii (8).

W tym świetle szczególnie istotny jest wyraźny związek epidemiologiczny, jaki zachodzi między rozwojem typowych powikłań miażdżycowych a rozwojem AMD. W szeroko zakrojonych, prospektywnych badaniach wykazano, że zmiany na dnie oka w przebiegu AMD – zarówno wczesne, jak i zaawansowane – stanowią istotny, niezależny czynnik ryzyka wystąpienia udaru niedokrwionego mózgu. Podobny związek epidemiologiczny wykazano w odniesieniu do zawału mięśnia sercowego. Stwierdzono także zależność odwrotną, tzn. u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca, po przebytych zawałach serca czy udarach niedokrwionym mózgu ryzyko rozwoju charakterystycznych dla AMD zmian na dnie oka (druz) okazało się istotnie wyższe (9). Niedaw-

no opublikowane doniesienia dowodzą, że rozwój AMD może poprzedzać w czasie wystąpienie incydentów naczyniowych związanych z zagrożeniem życia. Wykazano, że zaawansowana postać AMD 10-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu oraz 5-krotnie podwyższa śmiertelność pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w porównaniu z grupą pacjentów bez zmian na dnie oka (10). Na uwagę zasługuje spostrzeżenie, którego dokonano na podstawie prospektywnej, 14-letniej obserwacji, że charakterystyczne dla AMD zmiany, które są widoczne na dnie oka, istotnie przyczyniają się do wzrostu śmiertelności pacjentów. Zależność taką zaobserwowano wyłącznie w odniesieniu do kobiet, nie stwierdzono jej natomiast w przypadku badanych mężczyzn (11). Podsumowując, uwzględnienie ewentualnych działań systemowych inhibitorów VEGF może determinować losy pacjentów zakwalifikowanych do terapii doszkliskowej, zwłaszcza w odniesieniu do pacjentów w zaawansowanym wieku. Należy przy tym zaznaczyć, że działanie inhibitorów VEGF, niezależnie od rodzaju zastosowanej substancji czynnej, jest krótkotrwałe i wymaga względnie częstego powtarzania iniekcji. Infiltracja leku z ciała szklistego do krwi obwodowej mogłaby stanowić wówczas o przewlekłej ekspozycji na jego niepożądane działanie w skali ogólnoustrojowej.

### Bezpieczeństwo inhibitorów VEGF w badaniach populacyjnych

Profil bezpieczeństwa inhibitorów VEGF podawanych doszkliskowo oceniano w wielu próbach klinicznych – niepożądane działania ogólne obejmowały przede wszystkim incydenty zatorowo-zakrzepowe, które zgodnie z kryteriami Antiplatelet Trialist Collaboration definiowano jako zawał serca, udar mózgu (zarówno niedokrwienny, jak i krwotoczny), zgon z przyczyn naczyniowych lub nieznanych.

Przeprowadzone próby kliniczne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność doszkliskowo stosowanego ranibizumabu nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ogólnych powikłań między grupami leczonymi ranibizumabem a pacjentami z grupy *placebo* lub zakwalifikowanymi do innych form terapii (tab. I) (12). Niemniej jednak wielu autorów zwraca uwagę, że większość prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów VEGF została prze-

prowadzona na stosunkowo niewielkich grupach pacjentów. Według założeń większości badań klinicznych ich liczebność została zaplanowana w celu oceny skuteczności inhibitorów VEGF w leczeniu wysiękowej postaci AMD, weryfikacja bezpieczeństwa leku w aspekcie jego wpływu na układ naczyniowy wymaga natomiast znacznie liczniejszych grup badanych. Wskazuje się, że dopiero badanie kliniczne przeprowadzone na grupie 50 tysięcy pacjentów pozwoliłoby na wychwycenie różnicy istotnej statystycznie w postaci zwiększenia częstości wystąpienia incydentów zatorowo-zakrzepowych z 0,1% do 0,2% (2). Co więcej, stosunkowo krótki czas obserwacji pacjentów poddanych terapii z zastosowaniem inhibitorów VEGF (średnio 1–2 lata) znacznie utrudnia wiarygodne i ostateczne wnioskowanie. Co jednak najważniejsze, w momencie potwierdzenia niekwestionowanego korzystnego oddziaływania terapii doszkliskowej w leczeniu wysiękowej postaci AMD wyodrębnianie grupy kontrolnej, przyjmującej *placebo*, stało się w opinii wielu lekarzy postępowaniem nieetycznym. Stąd też podjęte stosunkowo niedawno badanie SAILOR, ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa doszkliskowo stosowanego ranibizumabu i przeprowadzone na nieco większej grupie badanej ( $n = 4300$ ), nie wyodrębnia grupy kontrolnej, porównuje jedynie oddziaływanie 2 dawek leku – 0,3 mg vs 0,5 mg. Ciekawe jest to, że badanie wykazało nieco wyższą częstość występowania udarów mózgu w grupie pacjentów leczonych wyższą dawką leku (1,2% vs 0,7%). Ponadto okazało się, że ryzyko udaru mózgu jest wyższe u pacjentów, którzy przebyli go w przeszłości (9,6% vs 2,7%), oraz u pacjentów z arytmia (3,5% vs 0,5%) (12).

Wiele kontrowersji narasta wokół doszkliskowego zastosowania bevacizumabu w terapii AMD. Skuteczność i bezpieczeństwo leku oceniano w wielu przeprowadzonych dotychczas próbach klinicznych, w tym także randomizowanych, zarówno o charakterze pro-, jak i retrospektywnym. Wyniki tych badań wskazują, że lek jest bezpieczny, i dokumentują bardzo niskie wskaźniki występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Wielu autorów poddaje jednak w wątpliwość ich wiarygodność, wskazując na małą liczebność grup, bardzo krótki okres obserwacji, brak sprecyzowanych kryteriów definiujących działania uboczne, błędy w raportowaniu, itp. (13). Inni autorzy z kolei podkreślają fakt, że nie były one finansowane przez

Próba kliniczna/ Clinical trial	Incydenty zatorowo-zakrzepowe/ Any arterial thromboembolic event			Zawał serca/ Myocardial infarction			Udar mózgu/ Stroke		
	sham	R-0,3	R-0,5	sham	R-0,3	R-0,5	sham	R-0,3	R-0,5
MARINA	3,8%	4,6%	4,6%	1,7%	3,4%	1,3%	1,7%	1,3%	3,3%
ANCHOR	PDT 4,2%	R-0,3 4,4%	R-0,5 5,0%	PDT 1,4%	R-0,3 0,7%	R-0,5 3,6%	PDT 1,4%	R-0,3 2,2%	R-0,5 0%
PIER	sham 0%	R-0,3 0%	R-0,5 0%	sham 0%	R-0,3 0%	R-0,5 0%	sham 0%	R-0,3 0%	R-0,5 0%
SAILOR	R-0,3 2,6%	R-0,5-k1 2,8%	R-0,5-k2 1,6%	R-0,3 1,2%	R-0,5-k1 1,2%	R-0,5-k2 0,5%	R-0,3 0,7%	R-0,5-k1 1,2%	R-0,5-k2 0,6%
FOCUS	R-0,5+PDT 13,3%		PDT 10,7%	R-0,5+PDT 0%		PDT 5,4%	R-0,5+PDT 4,8%		PDT 0%

Tab. I. Ogólnoustrojowe działania niepożądane ranibizumabu oceniane w wybranych próbach klinicznych.

Tab. I. Systemic adverse effects of ranibizumab evaluated in selected clinical trials.

R-0,5 – ranibizumab w dawce 0,5 mg, R-0,3 – ranibizumab w dawce 0,3 mg; k1 – kohorta 1, k2 – kohorta 2.

koncerny farmaceutyczne, co może stanowić o niezależności w interpretacji uzyskanych wyników. W związku z powyższym podjęto niezależnie badania porównawcze w celu uwiarygodnienia ewaluacji systemowego działania bevacizumabu i ranibizumabu na odpowiednio licznej grupie pacjentów. Curtis i wsp. przeprowadzili retrospektywne badanie, jego podstawą była analiza bazy danych Medicare niemal 150 tysięcy pacjentów. Wyniki badania wskazują, że ryzyko zgonu i wystąpienia udaru mózgu jest znamienne wyższe u chorych leczonych bevacizumabem niż u pacjentów, którym podawano ranibizumab (14). Podobne obserwacje poczynili także inni autorzy (15). Wiele wątpliwości wyjaśniło również badanie CATT, które przeprowadzono na zlecenie National Eye Institute, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dwóch najczęściej stosowanych leków: ranibizumabu i bevacizumabu. Podsumowanie wstępnych wyników tego wielośrodkowego badania, po zakończeniu rocznej obserwacji, potwierdziło, że występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych u pacjentów leczonych bevacizumabem jest istotnie częstsze. Zaobserwowany efekt kliniczny może mieć związek z tym, że cząsteczka bevacizumabu jest większa niż cząsteczka ranibizumabu (149 kd vs 48 kd), a tym samym odmienna jest jego farmakokinetyka i dłuższy okres półtrwania w krążeniu systemowym (16).

Wyniki rozszerzonych analiz porównawczych wniosły także wiele cennych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania w leczeniu AMD innego inhibitora VEGF: pegaptanibu. Pomimo że częstość występowania ogólnoustrojowych działań niepożądanych oceniana w randomizowanym, prospektywnym badaniu klinicznym VISION nie odbiegała od częstości ich występowania w obserwowanej grupie *placebo* (17), to jednak Curtis i wsp. w swoim badaniu wyraźnie wskazują na wyższość terapii ranibizumabem i dokumentują niższą śmiertelność w grupie pacjentów leczonych ranibizumabem niż w grupie pacjentów leczonych pegaptanibem (14).

Podsumowując, można stwierdzić, że względnie niewielka liczebność przebadanych pacjentów, a także fakt, że pacjenci z AMD stanowią grupę podwyższonego ryzyka wystąpienia incydentów zatorowo-zakrzepowych, powodują, że jednoznaczna ocena bezpieczeństwa terapii doszkliskowej na podstawie przeprowadzonych prób klinicznych jest utrudniona i wymaga dalszej, dogłębnej weryfikacji.

### **Nowe metody oceny bezpieczeństwa inhibitorów VEGF na poziomie ogólnoustrojowym**

Rutynowa ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa leku, poza szczegółową analizą stężeń i kliniczną obserwacją ukierunkowaną na obecność ewentualnych objawów ubocznych, nie uwzględnia zazwyczaj w swoim panelu wszystkich istotnych patofizjologicznych skutków terapii. Dla precyzyjnej oceny efektów ogólnoustrojowych inhibitorów VEGF podawanych miejscowo niezwykle ważne jest ustalenie, jaki rzeczywisty wpływ ma lek na osoczowy poziom VEGF. Dane takie mogłyby w sposób obiektywny określić uchwytne działanie systemowe inhibitorów. Pojedyncze doniesienia oceniające bezpieczeństwo terapii bevacizumabem u pacjentów z retinopatią cukrzycową wskazują na znamienne spadki poziomu VEGF we krwi obwodowej w stosunku do wartości wyjściowych w okresie czterotygodniowej obserwacji (18). Niemniej jednak w dostępnej literaturze brak jest

danych dotyczących kinetyki zmian stężeń VEGF w osoczu po doszkliskowej aplikacji inhibitorów VEGF stosowanych w leczeniu chorych z AMD, trudno zatem odnieść się w sposób arbitralny do zaobserwowanych wahań u pacjentów z cukrzycą.

Innym parametrem odzwierciedlającym zdolność organizmu do regeneracji uszkodzeń naczyniopochodnych jest liczba krążących komórek progenitorowych śródbłonka (endothelial progenitor cells – EPC). Komórki progenitorowe śródbłonka, zdeponowane w szpiku kostnym, pełnią istotną rolę w utrzymaniu homeostazy układu naczyniowego. W warunkach jego uszkodzenia czy dysfunkcji EPC mogą być mobilizowane ze szpiku kostnego do krwi obwodowej, transportowane z prądem krwi do miejsca niedokrwienia i uczestniczyć w procesie tworzenia naczyń krwionośnych i ich naprawy. Proces migracji progenitorów śródbłonka ze szpiku kostnego ulega zaburzeniu w wielu stanach chorobowych. Wykazano, że spadek krążących EPC towarzyszy przewlekłym chorobom naczyniowym o podłożu miażdżycowym, np. chorobie niedokrwiennej serca. Stwierdzono również, że podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze współistnieniem ustalonych czynników ryzyka chorób naczyniowych koreluje zarówno ze spadkiem liczby EPC, jak i upośledzeniem ich funkcji. Komórki progenitorowe śródbłonka stanowią heterogenną populację charakteryzującą się obecnością wielu markerów powierzchniowych i receptorów, w tym m.in. receptora dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF-R). Oznacza to, że wydzielany miejscowo VEGF może przyciągać w mechanizmie chemoatrakcji komórki EPC do miejsca uszkodzenia (19). Oś VEGF/VEGF-R oraz regulowany przez nią proces mobilizacji i zagnieżdżenia się szpikowych progenitorów śródbłonka w ogniskach niedokrwienia/wynacznienia odgrywają zatem decydującą rolę w zdolności organizmu do regeneracji uszkodzeń naczyniopochodnych. Ocena stężenia krążących rogenitorów śródbłonka we krwi obwodowej może więc wnieść szczególnie istotne dane, które mogą w sposób względnie prosty i przekonujący wyjaśnić istniejące wątpliwości w zakresie działań ubocznych inhibitorów VEGF na poziomie ogólnoustrojowym.

Wyniki badań naszego zespołu, przeprowadzonych na grupie kilkunastu pacjentów ze świeżo rozpoznaną wysiękową postacią AMD i zakwalifikowanych do miejscowego leczenia ranibizumabem, wskazują zarówno na brak istotnych różnic w zakresie osoczowych stężeń VEGF, jak i na brak znamienych różnic w stężeniu krążących EPC ocenianych tydzień oraz cztery tygodnie po podaniu leku w porównaniu z poziomem analizowanych parametrów przed zastosowaniem terapii. W celu pogłębienia oceny, jaki jest wpływ leku na kluczowe elementy regulacji homeostazy układu naczyniowego, badania rozszerzono o analizę porównawczą wewnątrzkomórkowej ekspresji czynnika indukującego hipoksję (hypoxia inducing factor – HIF). Podobnie jak w przypadku pozostałych parametrów także i w poziomie ekspresji HIF nie odnotowano znamienych różnic u tych pacjentów w analogicznych punktach czasowych (20). Wyniki naszych badań wskazują zatem, że ranibizumab podawany doszkliskowo nie upośledza w sposób istotny równowagi na obszarze działania głównych czynników regulujących homeostazę układu naczyniowo-śródbłonkowego w organizmie pacjenta, a w dalszej perspektywie nie zaburza zdolności regeneracyjnych ustroju w zakresie uszkodzeń pochodzenia naczyniowego.

## Podsumowanie

Jednoznaczne ustalenie, jaka jest skala ewentualnego działania ogólnoustrojowego terapii dozkiłkowej z zastosowaniem leków-inhibitorów VEGF, ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa pacjentów włączonych do takiego leczenia. Postępujące z wiekiem zmiany miażdżycowe i następcze niedokrwienie istotnych dla życia tkanek i narządów (serca, mózgu, etc.) indukują odpowiedź organizmu w formie zwiększonej sekrecji czynników wzrostu i cytokin odpowiedzialnych za rozwój kompensującego krążenia obocznego. W sytuacji, kiedy równocześnie dochodzi do rozwoju wysiękowej postaci AMD i pojawiają się wskazania do zastosowania terapii inhibitorem VEGF, ewentualna systemowa supresja głównego czynnika wzrostu pobudzającego tworzenie nowych naczyń kompensujących niedokrwienie, które są istotne dla życia narządów, może doprowadzić do bardzo poważnych następstw. Wydaje się, że przeprowadzone przez nasz zespół wstępne badania potwierdzają bezpieczeństwo ranibizumabu w miejscowej terapii AMD, niemniej jednak niezbędne są dalsze i głębsze badania w tym nurcie z uwzględnieniem długoterminowej obserwacji klinicznej, przeprowadzone na odpowiednio liczniejszej grupie pacjentów.

## Piśmiennictwo:

- Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS: *Age-related macular degeneration-emerging pathogenetic and therapeutic concepts*. Ann Med 2006, 38, 450-471.
- Csaky K, Do DV: *Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies*. Am J Ophthalmol 2009, 148, 647-656.
- Tuñón J, Ruiz-Moreno JM, Martín-Ventura JL et al.: *Cardiovascular risk and antiangiogenic therapy for age-related macular degeneration*. Surv Ophthalmol 2009, 54, 339-348.
- Gaudreault J, Fei D, Rusit J et al.: *Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005, 46, 726-733.
- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM et al.: *Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis)*. Ophthalmology 2007, 114, 2179-2182.
- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ: *Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin)*. Ophthalmology 2007, 114, 855-859.
- Rouvas A, Liarakos VS, Theodossiadis P, Papatthanassiou M, Petrou P, Ladas I, Vergados I: *The effect of intravitreal ranibizumab on the fellow untreated eye with subfoveal scarring due to exudative age-related macular degeneration*. Ophthalmologica 2009, 223, 383-389.
- Gamulescu MA, Helbig H: *Lack of therapeutic effect of ranibizumab in fellow eyes after intravitreal administration*. J Ocul Pharmacol Ther 2010, 26, 213-216.
- Connell PP, Keane PA, O'Neill EC, Altaie RW, Loane E, Neelam K et al.: *Risk factors for age-related maculopathy*. J Ophthalmol 2009, 1-39.
- Tan JS, Wang JJ, Liew G, Rochtchina E, Mitchell P: *Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke*. Br J Ophthalmol 2008, 92, 509-512.
- Buch H, Vinding T, La Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV: *Age-related maculopathy: a risk indicator for poorer survival in women: the Copenhagen City Eye Study*. Ophthalmology 2005, 112, 305-312.
- Schmidt-Erfurth U: *Clinical safety of ranibizumab in age-related macular degeneration*. Expert Opin Drug Saf 2010, 9, 149-165.
- Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, Lelgemann M: *Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review*. Br J Ophthalmol 2011, 95, 308-317.
- Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW: *Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol 2010, 128, 1273-1279.
- Carneiro AM, Barthelmes D, Falcão MS, Mendonça LS, Fonseca SL, Gonçalves RM, Faria-Correia F, Falcão-Reis FM: *Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab*. Ophthalmologica 2011, 225, 211-221.
- CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ: *Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2011, 364, 1897-1908.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group: *Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration*. N Engl J Med 2004, 351, 2805-2816.
- Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T: *Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab*. Br J Ophthalmol 2010, 94, 1215-1218.
- Miller-Kasprzak E, Jagodziński PP: *Endothelial progenitor cells as a new agent contributing to vascular repair*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2007, 55, 247-259.
- Machalińska A, Paczkowska E, Pabin T, Safranow K, Karczewicz D, Machaliński B: *Influence of Ranibizumab on Vascular Endothelial Growth Factor Plasma Level and Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Age-Related Macular Degeneration Patients: Safety of Intravitreal Treatment for Vascular Homeostasis*. J Ocul Pharmacol Ther 2011, 27, 471-475.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.08.2011 r. (1335)  
Zakwalifikowano do druku 31.12.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):  
dr hab. n. med. Anna Machalińska  
Klinika Okulistyki PUM  
ul. Powstańców Wlkp. 72  
70-111 Szczecin  
annam@pum.edu.pl