

RANIBIZUMAB – NOVÁ MOŽNOSŤ V LIEČBE VEKOM PODMIENENEJ DEGENERÁCIE MAKULY

Martin Černák, Andrej Černák

Očná klinika SZU NsP Antolská, Bratislava

Vekom podmienená degenerácia makuly (VPDM) je najčastejšia príčina straty centrálnej zrakovkej ostrosti u ľudí nad 50 rokov. Asi 15 % z týchto pacientov je postihnutých vlhkou formou VPDM, ktorá má ťažší priebeh. V patogenéze tejto neovaskulárnej formy sa hlavná úloha prisudzuje vaskulárnym endoteliálnym rastovým faktorom (VEGF). Ranibizumab (Lucentis), humanizovaná, monoklonálna protilátka vo forme intravitrealnej injekcie viaže, a tak inaktivuje všetky VEGF izoformy. Účinným potlačením neovaskulárnej aktivity dochádza k stabilizácii, alebo k zlepšeniu zrakovkej ostrosti pacientov. Prognóza exudatívnej VPDM sa tak výrazne zlepšila.

Kľúčové slová: vekom podmienená degenerácia makuly, vlhká forma, Lucentis, VEGF.

RANIBIZUMAB – NEW OPTION IN TREATMENT OF AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

Age related macular degeneration (ARMD) is the main cause of the deterioration of central visual acuity in human over 50 years of age. About 15% of these patients are affected with exudative form of ARMD, which shows adverse course. In pathogenesis of this exudative form, the main role has vascular endothelial growth factors (VEGF). Ranibizumab (Lucentis) humanized, monoclonal antibody in form of intravitreal injection binds and inactivates all VEGF isoforms. Suppression of neovascular activity stabilizes or enhances the visual acuity of patients. Prognosis of exudative ARMD has markedly improved.

Key words: age related macular degeneration, exudative form, Lucentis, VEGF.

Via pract., 2008, roč. 5 (11): 487–489

Úvod

Vekom podmienená degenerácia makuly (VPDM) je multifaktorálne ochorenie, pri ktorom dochádza k postupnej degenerácii buniek sietnice, v jej centrálnej časti, ktorá sa nazýva makula alebo žltá škvrna. Deštrukcia buniek sietnice má za následok zhoršenie, alebo až úplnú stratu ostrého videnia.

Na vzniku VPDM sa podieľajú **viaceré rizikové faktory** ako vek, familiárny výskyt, fajčenie, nedostatok antioxidantov v potrave a iné. Z uvedených faktorov je najdôležitejší vek. Vekom podmienený úbytok choriokapilár má za následok ischémiu pigmentových buniek sietnice, čo stimuluje sekreciu vaskulárneho rastového faktoru VEGF – ktorý nábáda k neovaskularizácii (1). Znižuje sa metabolismus degradačných procesov a to vedie k hromadeniu metabolitov ako lipofuscínu v bunkách pigmento-

vého epitelu. Tieto mimoriadne aktívne bunky tak prichádzajú o časť svojej aktívnej cytoplazmy, čím sa ďalej zhoršuje ich funkcia. Z rovnakých dôvodov dochádza k hromadeniu extracelulárnych depozitov, lipidizácii a k hrubnutiu Bruchovej membrány, ktorá sa stáva menej permeabilnou (2).

Klasifikácia a symptomatika

Vekom podmienenú degeneráciu makuly v záseade rozdelujeme **na dve formy**:

- **suchá forma**, ktorej naturálny priebeh býva priaznivejší a prolongovanejší. Najčastejšie sa manifestuje skotómom v zornom poli, postupným zhoršovaním detailného videnia na báze odumierania svetloutlivých elementov – atrofie

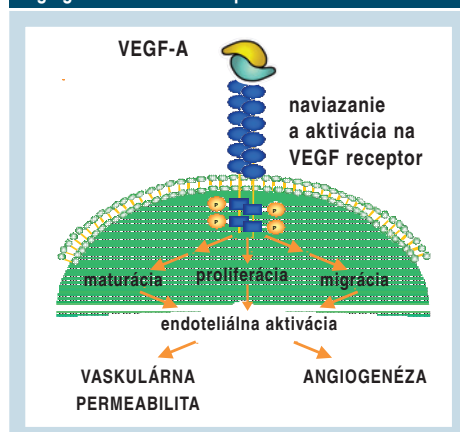
areolárnej až geografickej. Môže prebiehať roky, kým výrazne zhorší zrakovú ostrosť. Terapia sa obmedzuje na vitamínové a antioxidantné preparáty;

- **vlhká forma** alebo exudatívna, náhle a výrazne zhoršuje zrakovú ostrosť a jej konečným štádiom je jazva.

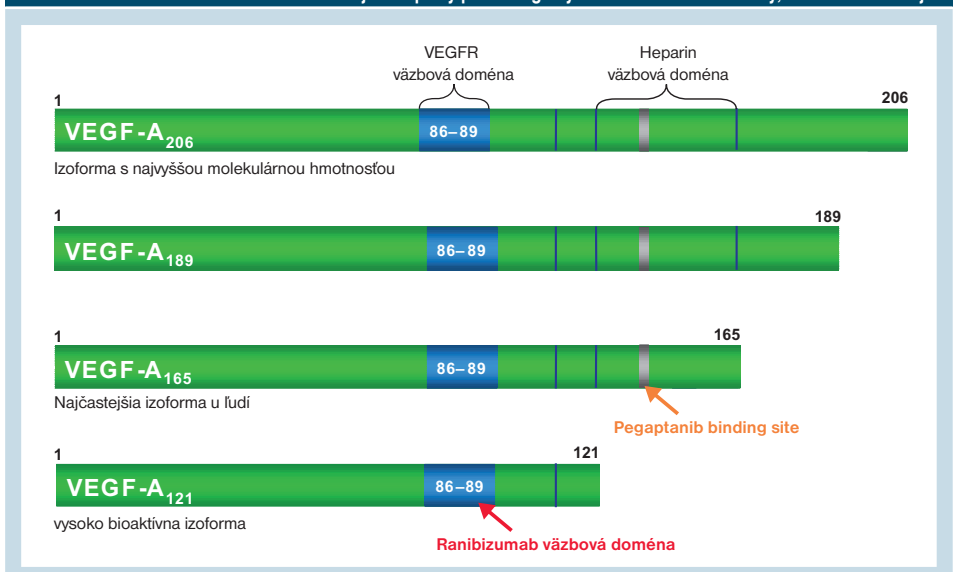
Liečba

Terapia vlhkej formy bola donedávna takisto veľmi obmedzená. Dnes vieme priamo **zasiahnuť existujúcu neovaskularizáciu**, alebo ešte účinnejšie **zabrániť jej vzniku blokadou neovaskulárneho stimulu**. Zabráni sa tak následným krvácaniam a edémom makuly a tým ďalšej deštrukcii.

Obrázok 1. VEGF-A je kľúčovým mediátorom. Spúšťa angiogenézu a vaskulárnu permeabilitu.



Obrázok 2. Ranibizumab –Lucentis obsadzuje receptory pre biologicky aktívne VEGF-A izoformy, a tak ich inaktivuje.



Prvým liekom, ktorý dokázal **zmeniť priebeh inak fatálnej vlhkej formy VPDM** bol **ranibizumab – Lucentis**. Pôsobí tak, že obsadí všetky VEGF receptory pre mediátory angiogenézy a vaskulárnej permeability (3). Bol vytvorený inzerciou myšacej anti-VEGF sekvencie do fragmentu ľudskej Fab protilátky. Humanizáciou a maturáciou afinity boli dosiahnuté vynikajúce vlastnosti potrebné v liečbe chorioidálnej neovaskularizácie (4).

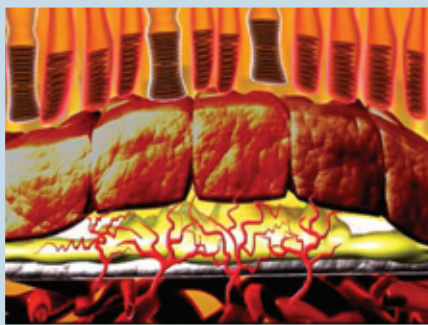
Účinnosť ranibizumabu

Účinnosť ranibizumabu (Lucentisu) sa zvyšuje aj tým, že táto molekula je 4-krát menšia ako je veľkosť celej protilátky a to má za následok, že:

- tento fragment protilátky penetruje všetkými vrstvami sietnice k cieľovému tkanivu;
- má rýchly clearance z celkovej cirkulácie;
- nízky potenciál imunogenicity;
- viaže všetky VEGF-A izoformy a degradačné produkty s vysokou afinitou.

Ranibizumab (Lucentis) bol **špeciálne vyvinutý na liečbu okulárnej neovaskularizácie** ako malý fragment protilátky schopný dosiahnuť cieľové

Obrázok 3. Princíp vzniku chorioidálnej neovaskularizácie: výbežky z chorioidálnych ciev penetrujú Bruchovu membránu a rastú ďalej v priestore pod neuroretinou, alebo pod pigmentovým epitelom.

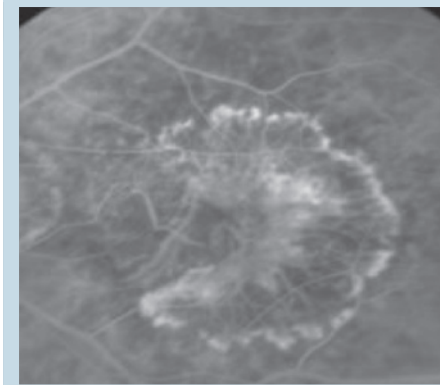


vé tkanivo. Predklinické štúdie tvrdili, že kompletná protilátka nedokáže penetrovať všetkými vrstvami sietnice. Systémová eliminácia je 100-krát rýchlejšia ako celej protilátky s približne 140-násobne vyššou afinitou k VEGF receptorom (5).

Indikácie

Okrem vlhkej formy VPDM je využitie Lucentisu pri proliferatívnej diabetickej retinopatii a aj ako

Obrázok 4. Chorioidálna neovaskularizácia znázornená pomocou fluoroangiografie.



predoperačná príprava týchto pacientov, pri rôznych formách edému makuly.

Aplikácia liečiva

Lucentis sa pri liečbe vlhkej formy VPDM v dávke 0,3 mg alebo 0,5 mg **injekčne aplikuje** priamo do sklovcového priestoru. Podáva sa alebo **jednorazovo alebo v mesačných intervaloch** podľa druhu postihnutia (6). Aplikácia lieku do oka

**K A Ž D Ý
RIADOK
NAVIAC
VRACIA DO ŽIVOTA**

LUCENTIS®
RANIBIZUMABUM
Zlepšuje zrakové funkcie.¹

LITERATÚRA: 1. Súhrn charakteristických vlastností prípravku Lucentis, www.sukl.sk

LUCENTIS® 10 mg/ml injekčný roztok. ZLOŽENIE: Jeden ml obsahuje 10 mg ranibizumabu. **TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE:** Lucentis je určený na liečbu neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (AMD). **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA:** Injekčná liekovka na jednorazové použitie len na intravitreálne podanie. Lucentis smie podávať kvalifikovaný oftalmológ so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií. Odporúčaná dávka Lucentisu je 0,5 mg (0,05 ml). Liečba Lucentisom sa začína úvodnou fázou, keď sa podáva jedna injekcia za mesiac počas troch po sebe idúcich mesiacov, nasledovaná udržiavacou fázou, počas ktorej sa má u pacientov každý mesiac skontrolovať zraková ostrosť. Ak u pacienta dôjde k strate viac ako 5 písmen zrakovéj ostrosti (ETDRS alebo ekvivalent jedného riadka Snellenovho testu), má sa podať Lucentis. Interval medzi dvoma dávkami nemá byť kratší ako 1 mesiac. Pred liečbou má pacient dostať pokyny, aby si sám podal antimikrobiálnu očnú instiláciu (štyrikrát denne počas 3 dní pred a po každej injekcii). Lucentis sa neodporúča používať u detí a adolescentov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti v tejto podskupine pacientov. Úprava dávkovania u starších ľudí nie je potrebná. **KONTRAINDIKÁCIE:** Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok. Pacienti s aktívnymi alebo suspektnými očnými alebo periokulárnymi infekciami. Pacienti s aktívnym ťažkým vnútroočným zápalom. **OSOBITNÉ UPOZORNENIA A OPATRENIA PRI POUŽÍVANÍ:** Lucentis je určený len na podanie intravitreálnej injekciou. Podanie intravitreálnych injekcií vrátane injekcií Lucentisu sa spája s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rheimatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou. Pri podaní Lucentisu sa musia vždy dodržať náležité aseptické injekčné postupy. Okrem toho je potrebné pacientov sledovať počas týždňa po podaní injekcie, čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie. Pacienti majú byť poučení, aby bezodkladne oznámili akýkoľvek príznak, ktorý poukazuje na endoftalmitídu alebo na niektorú z vyššie uvedených príhod. V priebehu 60 minút po podaní injekcie Lucentisu sa pozorovalo zvýšenie vnútroočného tlaku. Vnútroočný tlak aj perifúzia hlavy zrakového nervu sa preto musia monitorovať a náležite liečiť. Tak ako všetky terapeutické proteíny, Lucentis môže byť imunogénny. Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek zvýšenie závažnosti vnútroočného zápalu, ktoré môže byť klinickým príznakom zodpovedajúcim tvorbe protilátok vo vnútri oka. Lucentis sa nemá podávať súčasne s inými anti-VEGF látkami (systémovými alebo okulárnymi). Nemá sa používať v gravidite, pokiaľ očakávaný prínos nie je väčší ako možné riziko pre plod. Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby používať účinnú antikoncepciu. Dojčenie sa neodporúča počas používania Lucentisu. Liečba Lucentisom môže vyvolať dočasné poruchy videnia, čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým tieto dočasné poruchy zraku neustúpia. **INTERAKCIE:** Žiadne formálne interakčné štúdie sa neuskutočnili. **NEZIADUCE ÚČINKY:** : Veľmi časté: zvýšenie vnútroočného tlaku, bolesť hlavy, vitritída, odlúčenie sklovca, retinálne krvácanie, poruchy videnia, bolesť oka, opacita v sklovci, krvácanie do spojovky, podráždenie oka, pocit cudzieho telesa v očiach, zvýšené slzenie, blefaritída, suché oko, hyperémia oka, svrbenie oka, artralgia, nazofaryngitída. Časté: anémia, degenerácia sietnice, porucha sietnice, odlúčenie sietnice, trhliny v sietnici, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, trhliny v pigmentovom epitelu sietnice, znížená zraková ostrosť, krvácanie do sklovca, porucha sklovca, uveitída, iritída, iridocyklitída, katarakta, subkapsulárna katarakta, opacifikácia zadného puzdra šošovky, bodkovitá keratitída, abrázia rohovky, zápal prednej očnej komory, neostré videnie, krvácanie v mieste podania injekcie, krvácanie do oka, konjunktivitída, alergická konjunktivitída, výtok z oka, fotopsia, fotofóbia, nepriemenné pocity v oku, edém mihalnice, bolesť mihalnice, hyperémia spojoviek, kašeľ, nauzea, alergické reakcie (exantém, urtikária, pruritus, erytém), precitlivosť, úzkosť. Menej časté: slepota, endoftalmitída, hypopyon, hyféma, keratopatia, adhézia dúhovky, depozity v rohovke, edém rohovky, strie rohovky, bolesť v mieste podania injekcie, podráždenie v mieste podania injekcie, abnormálne pocity v oku, podráždenie mihalnice. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko arteriálnych tromboembolických príhod. **VEĽKOSŤ BALENIA:** 1 injekčná liekovka **REGISTRAČNÉ ČÍSLO:** EU/1/06/374/001 **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** Október 2008. **Pred predpisovaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese:**

je spojená aj s určitými komplikáciami. Tieto môžu byť lokálne, alebo celkové. Z lokálnych sú najčastejšie sufúzia spojovky, prechodné zvýšenie vnútroočného tlaku, zriedkavejšie endoftalmitída, alebo amócia sietnice. Z celkových komplikácií sú najčastejšie hypertenzia, tromboembólia, krvácavé stavy. Okrem vlhkej formy VPMD je využitie Lucentisu pri proliferatívnej diabetickej retinopatii, a aj ako predoperačná príprava týchto pacientov. Ďalšou indikáciou sú rôzne formy edému makuly.

Záver

Ranibizumab je liečivo, ktoré sa aktívne využíva pri liečbe vlhkej formy VPMD, ale aj pri

iných ochoreniach spojených s novotvorbou ciev. Výsledkom tejto liečby býva nielen **stabilizácia**, ale často aj **zlepšenie zrakovej ostrosti** pacienta, ktorý by bol bez liečby odsúdený k výraznému zníženiu videnia.

Literatúra

1. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. Br J Ophthalmol 1997; 81:154–162.
2. Bernatchez PN, Rollin S, Soker S et al. Relative effects of VEGF-A and VEGF-C on endothelial cell proliferation, migration and PAF synthesis: Role of neuropilin – 1. J Cell Biochem 2002; 85: 629–639.
3. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9: 669–676.
4. Rosenfeld PJ, Villate N, Feuer WJ et al. RhuFabV2 (Anti/VEGF Antibody Fragment) in neovascular AMD: safety, tolerability and efficacy of multiple, escalating dose intravitreal injections. IOVS 2003: 970.
5. Gauderault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab after a single intravitreal administration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 726–733.
6. Heier J Review of Lucentis phase I/II trial results: 6 months treatment of exudative AMD. IOVS 2004; ARVO E-Abstract: 1109.



MUDr. Martin Černák, PhD.

Očná klinika SZU, FNsP Bratislava
Nemocnica sv. Cyrila a Metoda
Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: cernakmartin@yahoo.co.uk

Shelley Peterman Schwarz ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA 300 tipů a rad, jak ji zvládat lépe

Tato srozumitelná a velmi přehledná příručka nabitá praktickými tipy jak se vyrovnat s roztroušenou sklerózou je určena nejen pacientům, ale i všem pečovateltům z řad rodinných příslušníků i zdravotnických pracovníků. Kniha poskytuje praktické rady, tipy a techniky jak zvládat nemoc, zjednodušit a zvládat každodenní úkony, organizovat si práci a ušetřit čas a energii. Velmi důležitá je část, která poskytuje praktické návody na zajištění bezpečného prostředí doma i v práci a zabránění úrazů. Pacienti s tímto onemocněním Parkinsonovu mají problémy s vykonáváním mnoha každodenních činností, autoři proto nabízí triky jak dobře vypadat, pěkně se obléknout, kvalitně se najíst i ve společnosti, komunikovat s okolím, rekreovat se i postarat se o domácnost.

Maxdorf 2008, Edice Jessenius, ISBN: 978-80-247-2345-7, 144 s.

Leoš Navrátil a kolektiv VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ Pro nelékařské zdravotnické obory

Učebnice je určena všem studentům bakalářského studia lékařských a zdravotně sociálních fakult a vyšších odborných škol se zdravotnickým zaměřením. Publikace je specificky pojata pro absolventy všech nelékařských oborů, kteří musí znát etiologii, projevy a diagnostiku jednotlivých patologických stavů z pohledu buď diagnostika (u studijních oborů zaměřených na diagnostické metody jako je zdravotnický laborant či radiologický asistent) nebo terapeuta pracujícího pod přímým nebo metodickým vedením lékaře (u studijních oborů fyzioterapeut, záchranář, porodní asistentka, nutriční asistent a dalších). Dovednosti a znalosti, které po prostudování učebnice studenti získají, jim nejen pomohou poskytovat kvalitní péči pacientům, ale také stát se rovnocennými členy zdravotnického týmu. Členové autorského kolektivu jsou vysoce erudovaní odborníci, kteří se podílí na výuce výše zmiňovaných zdravotnických profesionálů. Publikace skvěle zvládá výklad i složité problematiky takovým didaktickým způsobem, aby pro čtenáře byl text přínosem a stal se základem pro splnění požadovaných znalostí. Učebnice je rozdělena podle jednotlivých disciplín vnitřního lékařství a doplněna o základní informace z interní propedeutiky, dále o přehled symptomů a syndromů a základy krizového řízení ve zdravotnictví. Text doplňují grafy, tabulky, obrázky i fotografie.

Maxdorf 2008, Edice Jessenius, ISBN: 978-80-247-2319-8, 424 s.

Objednávejte – písomne: Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, telefonicky: 004202 4101 1681 alebo e-mailom: knihy@maxdorf.cz
www.maxdorf.cz

