

Anjiostatik Kortizen

Anecortave Acetate

Cengiz ARAS¹

ÖZ

Steroidlerin ana yapı iskeleti olan kortizol üzerinde yapılan değişikliklerle üretilen, glikokortikoid aktiviteden arındırılmış ve anjiostatik etkinliği ön plana çıkarılmış moleküller "anjiostatik kortizenler" olarak isimlendirilir. Bu amaçla üretilmiş anjiostatik kortizenlerden, prelinik neovaskularizasyon modellerinde etkinliği gösterilmiş olan "anecortav asetat" dır.

Anahtar Kelimeler: Anecortave acetate.

ABSTRACT

Document reviews the structure, pharmacokinetics, administration, mechanisms,, indications, side effects of anecortave acetate, a novel cortisol analog which has angiostatic activity.

Key Words: Anecortave acetate.

Ref-Vit 2007;15:Özel Sayı:53-54

GİRİŞ

Anekortav Asetat:

Yapı: 21 karbonlu kortizol molekülünün 3 farklı bölgesinde yapılan modifikasyonlar ile üretilirler (Resim 1). Bu modifikasyonlar;

11. karbondan beta-hidroksil'in çıkarılması.
- 9 ve 11.karbonlar arasına çift bağ eklenmesi.
21. karbona asetat ilavesidir.

Etki Mekanizması:

Başta vasküler endotelial büyüme faktörü(vegf) olmak üzere birçok proanjiogenetik faktörle uyarılan damar endotel hücrelerinde anjiogenik proteolitik süreç başlatılır ve hücre dışı matriksin yıkımı için gerekli proteinazlar üretilir. Üretilen proteinazlar (uroplazminojen aktivatör, promatriks metaloproteinazlar) hücreyi çevreleyen basal membranın ve interstisyel dokunun yıkımını sağlayarak proliferen olan damar endotel hücrelerinin migrasyonunu olanaklı kılar. Anekortav asetat (AA) anjiogenik proteolitik kaskadı, uyarıcı faktörlerden bağımsız olarak çeşitli noktalarda inhibe ederek etkinliğini ortaya koyar. Bunlar; a) damar endotel hücrelerinin uroplazminojen aktivatör(uPA) ve prometaloproteinaz üretimini baskılamak b)plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve uPANın endojen inhibitörlerini artırmak.

Uygulanma Şekli:

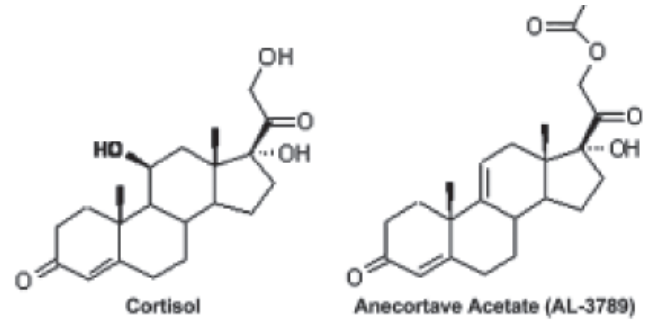
Prelinik hayvan çalışmalarında anecortav asetat'ın topikal ve subkonjonktival uygulaması ile retina ve koroidde yeterli konsantrasyona ulaşamadığı gösterilmiştir.Yine oral ve derialtı yolu ile verilen ilacın hedef olan 0.01 μ M retina konsantrasyonuna ulaşmadığı, bu düzeyin intravitreal ve posterior juktaskleral (ekstraokuler) ile mümkün olduğu biyoyararlanım çalışmalarında kanıtlanmıştır. Anekortav asetat için önerilen uygulama posterior juktaskleral injeksiyon şeklindedir (Resim 2). Uygulama özel olarak tasarlanmış subtenon kanül ile üst temporal kadranda, limbustan 8 mm geriden yapılan subtenon insizyondan kanülün ilerletilip, makula arkasına gelecek şekilde yavaşça injeksiyonundan ibarettir. Uygulama esnasında ilacın geri gelmesinden (reflüks) kaçınmak amacıyla bir aparat da geliştirilmiştir.

Doz ve Farmakokinetik:

Anekortav asetat'ın 3 mg, 15mg ve 30 mg lık dozları faz II çalışma sürecinde araştırılmış ve 15 mg/0.5 ml lik doz faz III çalışmalarında uygulanan rutin doz haline gelmiştir. Drog posterior juktaskleral yol ile uygulandığında 6 ay süreyle yeterli koroid ve retina konsantrasyonunu sağlayabilmektedir.

Endikasyonları:

Yaş tip yaşa bağlı makula dejenerasyonunda koroidal neovaskularizasyonun geriletilmesi üzerine yapılan çalışmalarda anekortav asetat, 12. ve 24. ayda vizyon stabilizasyonu sağlamak bakımından plasebo grubuna göre anlamlı olarak faydalı bulunmuş; 24. ayda başlangıç görme keskinliğinden uzaklaşma, anekortav kullanılanlarda 1.5 sıra iken plasebo uygulananlarda 3 sıradan fazla olarak tespit edilmiştir. AA, fotodinamik tedavi ile



Resim 1: Kortizol ve yapılan modifikasyonlarla oluşturulan anekortav asetatın kimyasal yapısı.

yapılan karşılaştırmada 12. ayda etkinlik bakımından anlamlı fark göstermemiştir.

AA'nın idiyopatik jukstafoveoler telenjektazi olgularında damar geçirgenliğinde ve lezyon büyümesinde azalma sağladığı küçük olgu serisinde gösterilmiştir. Retinal anjiomatöz proliferasyon olgularında lezyon çapındaki büyümeyi engelleyemediği rapor edilmiştir.

AA'nın diğer bir olası endikasyon alanı kuru tip yaşa bağlı makula dejenerasyonların yaş tipe dönüşme riskini azaltmadır. İlacın bu etkisini araştıran çalışma 2006 yılı ocak ayı sonunda 2596 hastayı çalışma kapsamına almış ve 4 yıllık takip süresi planlamıştır. Çalışmada bir gözlerinde ileri eksüdatif ybmd diğer gözde (çalışma gözü) erken/orta derece ybmd bulgusu (fovea merkezli 3 m lik alanda 63 mikron veya daha büyük druzen varlığı, kümelenmiş yumuşak druzen varlığı) gösteren olgular alınmıştır. Hasta takiplerinde floresein anjiografi, optik koherens tomografi, otofloresans ve indosiyanın yeşil anjiografi kullanılacak olan çalışmanın sonuçları 2010 yılında alınabilecektir ilacın bu etkisini araştıran çalışma henüz sonuçlanmamıştır.

Komplikasyonları:

Göz dışı yoldan uygulanan AA'nın yan etki profili oldukça zayıftır. 450 olguya ait güvenilirlik sonuçları incelendiğinde subjektif batma yakınması ve yabancı cisim hissi dışında anlamlı olarak sık görülen yan etki bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Clark AF.: Mechanism of action of the angiostatic cortisone anecortave acetate. *Survey of Ophthalmology*. 2007;52:26-34.
2. Dahlin DC, Rahimy MH.: Pharmacokinetics of metabolism of anecortave acetate in animals and humans *Survey of Ophthalmology*. 2007;52:49-61.
3. The Anecortave Acetate Study Group: Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal lesions in patients with exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2003;23:14-23.
4. The Anecortave Acetate Study Group: Anecortave acetate as monotherapy for the treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2003;110:2372-2385.
5. Schmidt-Erfurt U et al.: Anecortave acetate for the treatment of subfoveal cnv secondary to age related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15:482-488.
6. Chiara E, Ober MD, Freund KB et al.: Anecortave acetate for the treatment of perifoveal telangiectasia: A pilot study *Retina*. 2006;26:780-785.
7. Klais CM, Eandi CM, Ober MD et al.: Anecortave acetate for the treatment of retinal angiomatous proliferation *Retina*. 2006;26:773-779.
8. Regillo CD et al.: Clinical safety of anecortave acetate *Surv Ophthalmol*. 2007;52:70-78.



Resim 2: Anekortav asetatın posterior jukstaskleral uygulanması için geliştirilen özel kanul ve uygulamayı gösteren resim.