

Кардиометаболический риск: роль эндоканнабиноидной системы, эффекты ее блокады

Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины Росздрава*

www.athero.ru

athero.ru

Кардиометаболический риск

Общий кардиометаболический риск

представляет собой общий риск развития
сердечно-сосудистого заболевания

(в т.ч. ИМ и инсульта) и/или диабета типа 2,
обусловленный кластером

модифицируемых факторов и маркеров.

Кардиометаболический риск включает в себя:

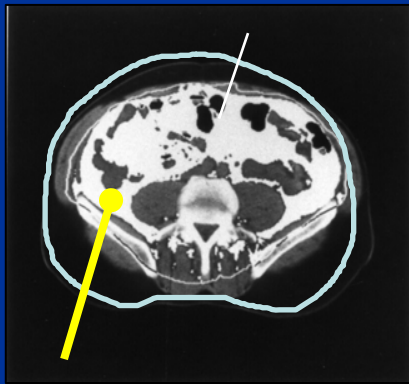
- *классические факторы*, такие как курение, высокий ХСЛНП, гипертония, повышенная глюкоза крови,
- *новые факторы, связанные с абдоминальным (внутриабдоминальным) ожирением*, такие как резистентность к инсулину, низкие ЛВП, высокие ТГ, и маркеры воспаления.

Внутриабдоминальное ожирение –
преимущественное отложение жира
во внутренних органах живота.

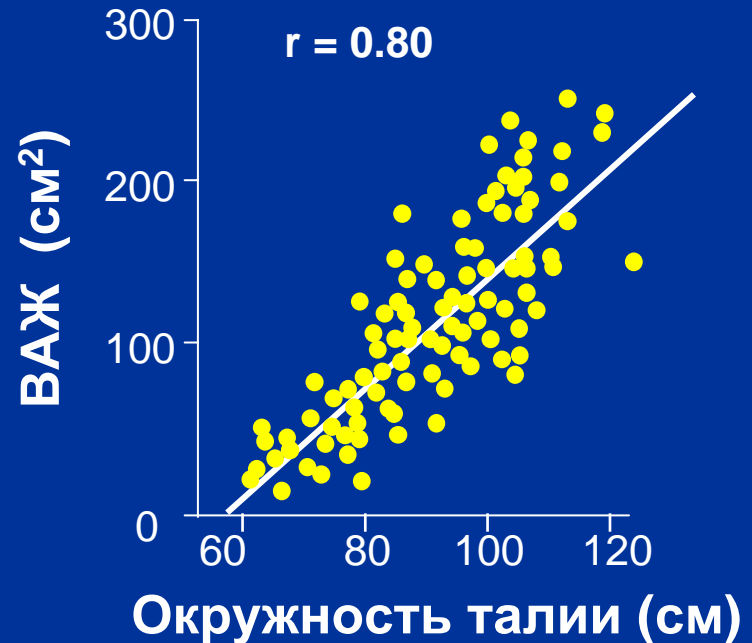
Оно ассоциируется с абдоминальным типом ожирения -
- абдоминальным типом отложения (распределения) жира).

Внутриабдоминальное ожирение
признается важнейшим фактором
повышения кардиометаболического риска.

Количество внутриабдоминального жира (ВАЖ) тесно коррелирует с окружностью талии (характеристикой «абдоминального ожирения»)



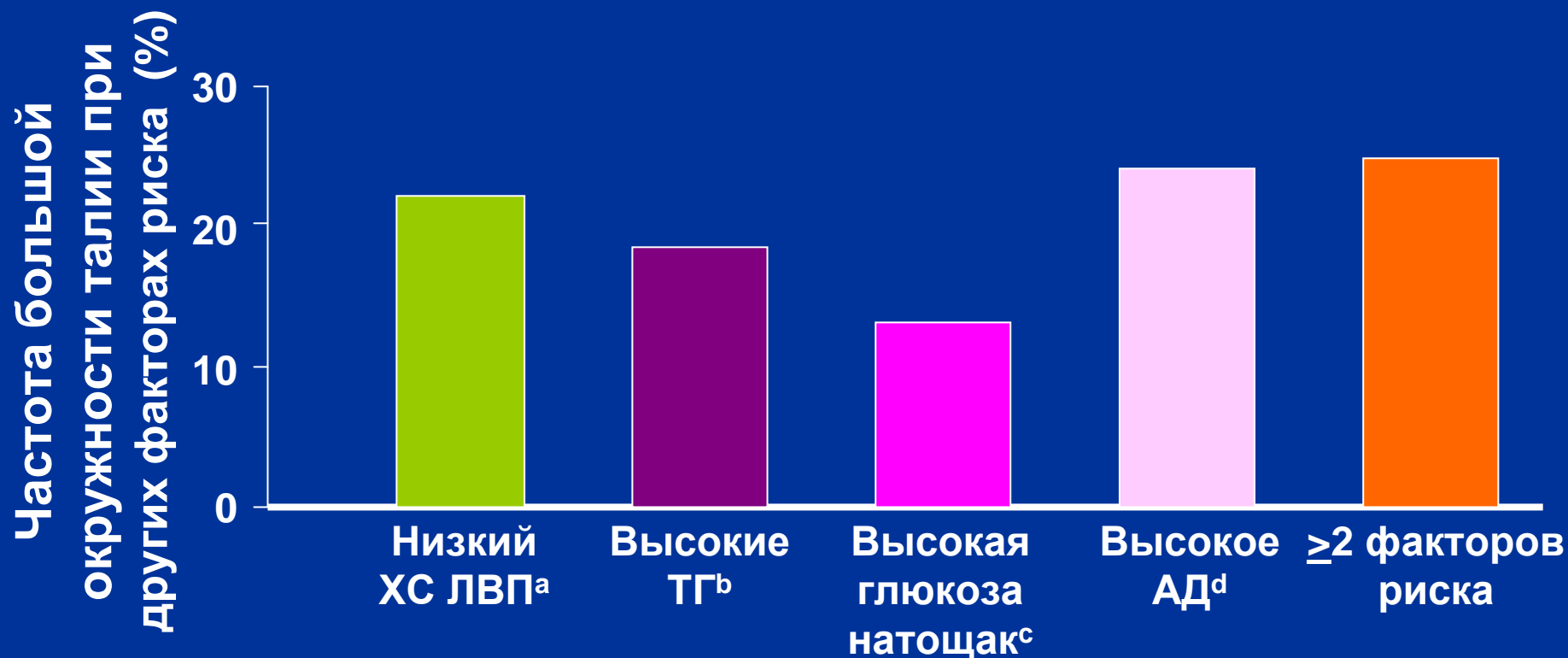
Внутриабдоминальный жир (ВАЖ)



Простейший метод выявления внутриабдоминального ожирения – измерение окружности талии, которая тесно коррелирует с результатами непосредственного измерения внутриабдоминального жира КТ или МР («золотой стандарт»).

При абдоминальном ожирении часто отмечаются другие факторы риска (имеется кластер факторов риска)

Население США >20 лет

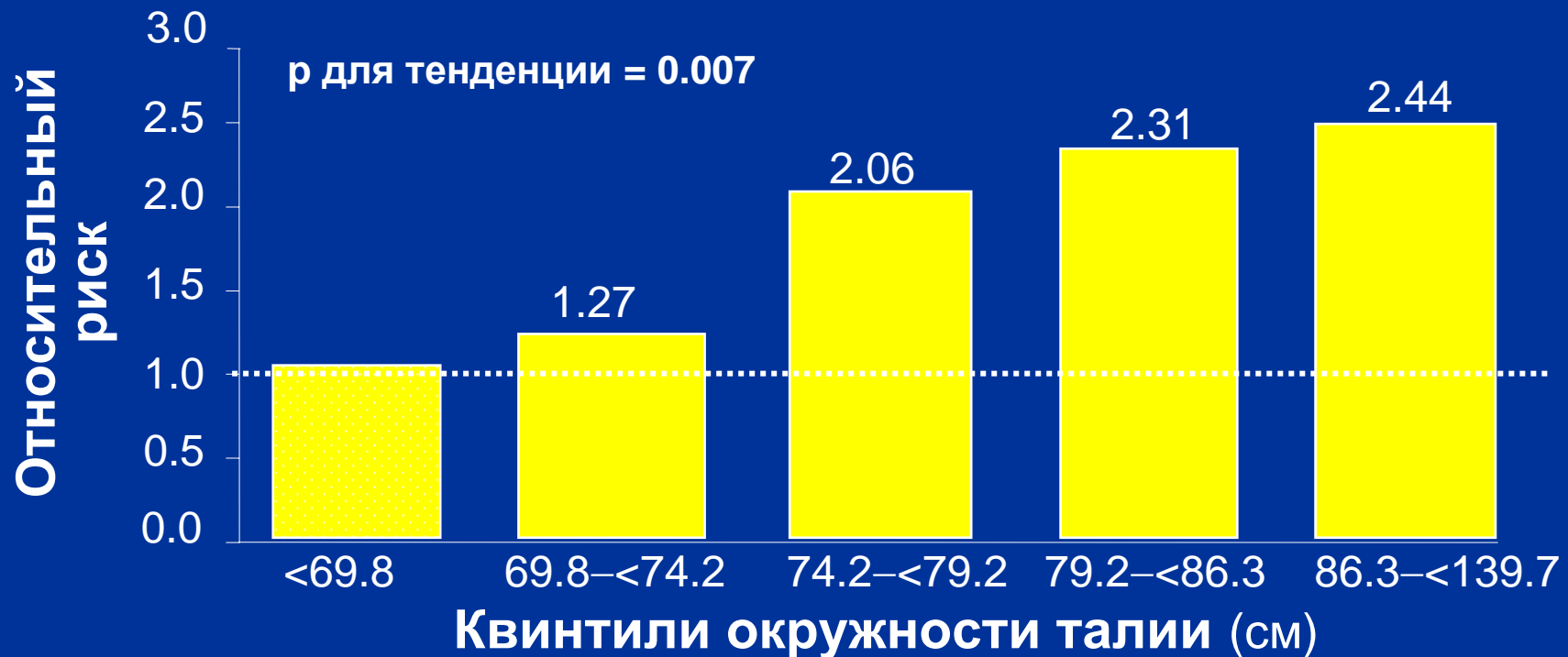


^a<40 мг/дл (м) или <50 мг/дл (ж); ^b>150 мг/дл; ^c>110 мг/дл; ^d>130/85 мм Hg;

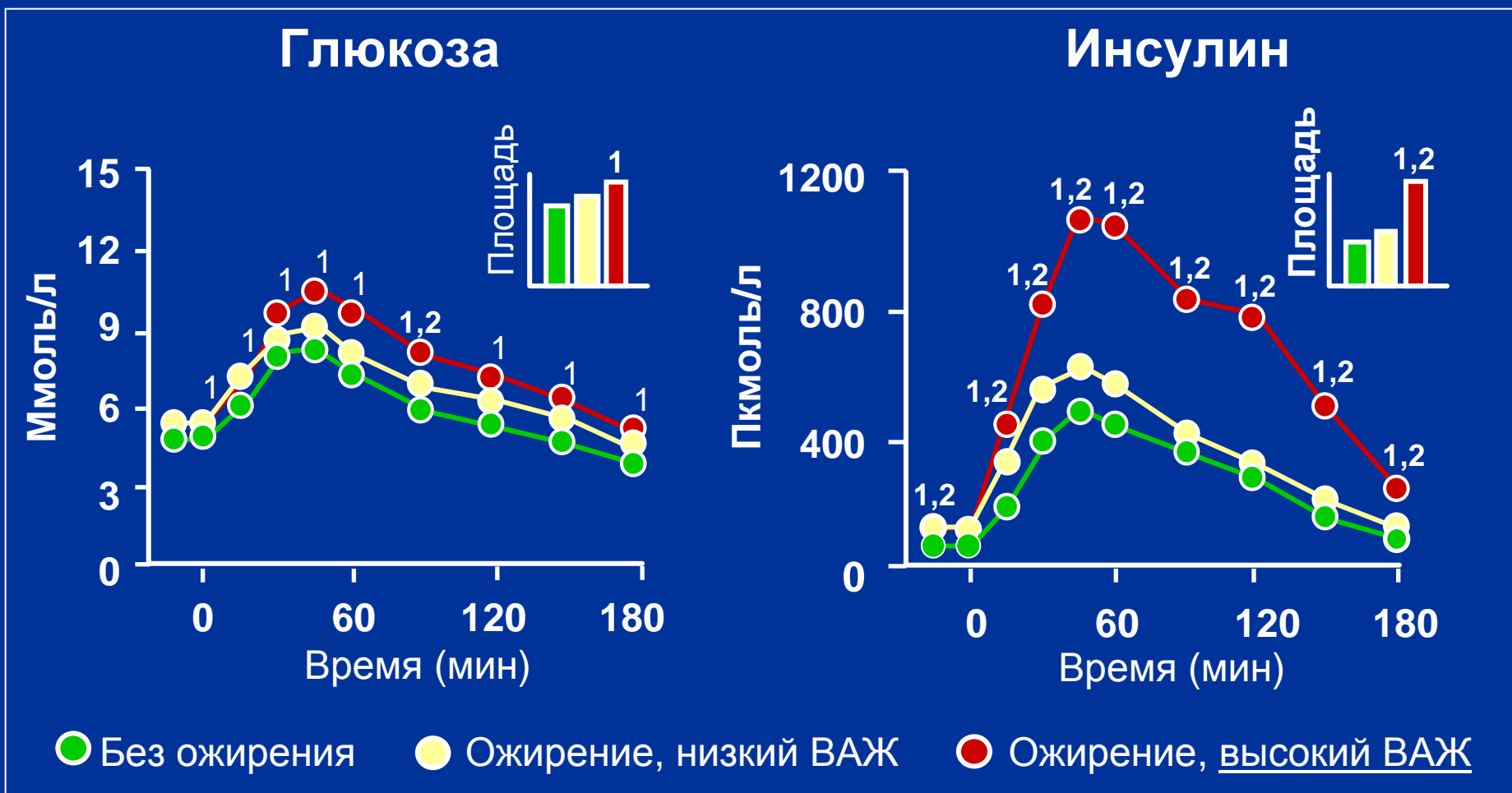
Абдоминальное ожирение связано с повышенным риском КБС

Исследование медицинских сестер, n=44702 возраст 40-65 лет,
наблюдение 8 лет.

Коррекция на массу тела другие факторы риска



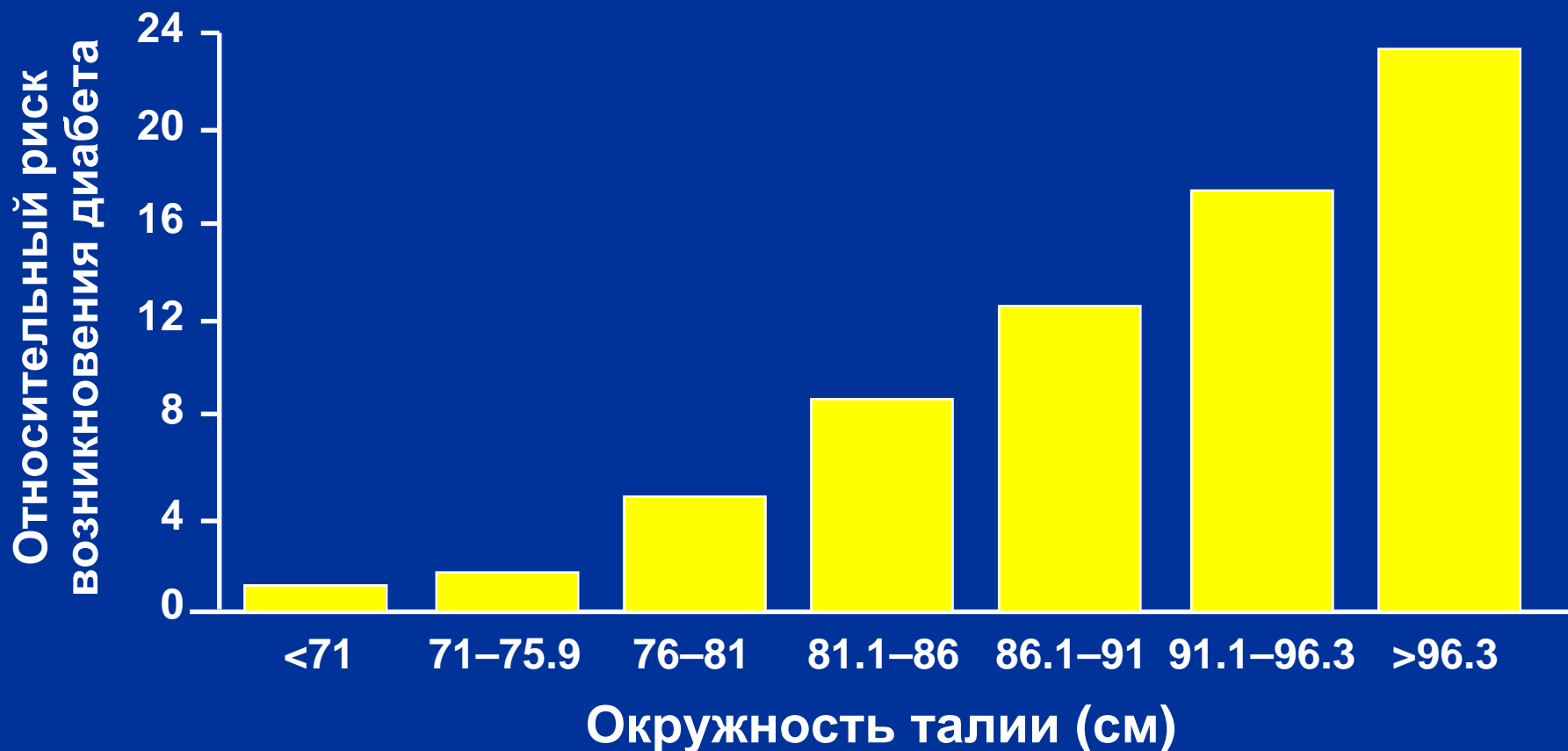
Внутриабдоминальное ожирение и метаболизм глюкозы (реакция на стандартную нагрузку глюкозой)



При ожирении с низким абдоминальным жиром реакция на нагрузку глюкозой хуже, чем при ожирении с большим количеством абдоминального (висцерального) жира.

Абдоминальное ожирение увеличивает риск развития диабета 2-го типа

Исследование здоровья медицинских сестер (n=43851)



Кардиометаболические факторы риска, становлению которых способствует ожирение.



СЖК – свободные жирные кислоты

Lyon CJ et al. Endocrinology 2003;144:2195-200;

Trayhurn P et al. Br J Nutr 2004;92:347-55; Eckel RH et al. Lancet 2005;365:1415-28.

Внутриабдоминальное ожирение способствует резистентности к инсулину и повышению сердечнососудистого риска

СЖК – свободные жирные кислоты



Heilbronn L et al.
Int J Obes 2004;28 Suppl 4:S12;
Coppack SW.
Proc Nutr Soc 2001;60:349;
Skurk T, Hauner H.
Int J Obes 2004;28:1357

Вещества, вырабатываемые жировыми клетками внутриабдоминальных органов, по портальной системе попадают непосредственно в печень, где и действуют.

Эндоканнабиноидная система (ЭКС)

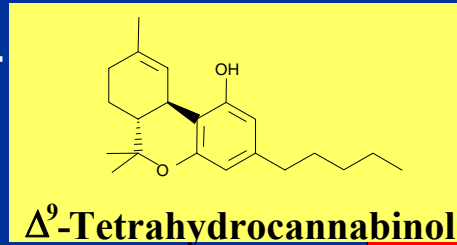
ЭКС - физиологическая система,
которая играет ключевую роль
в метаболизме липидов, глюкозы, и жировой ткани.

Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. Nature. 2004; (3): 771-784.

У животного обеспечивает стремление к восполнению энергии

История открытия эндоканнабиноидной системы

1964 – выделение Δ^9 -тетрагидроканнабинола, активного компонента *Cannabis sativa*¹

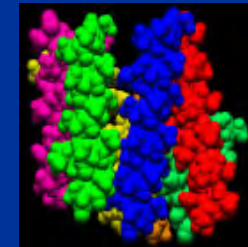
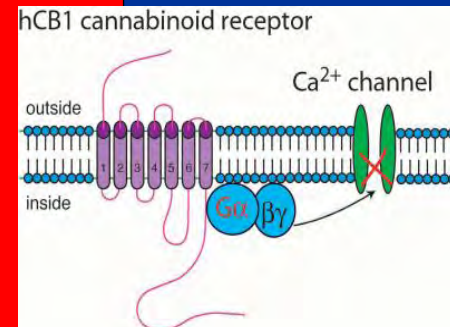
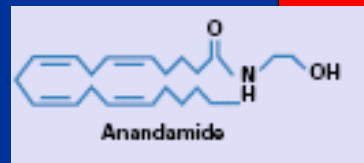


1990 – Клонирован G-протеин крысы связанный с CB₁ рецептором³

1988 – Открытие высокоаффинных участков связывания каннабиноидов в мозге крыс²

1991 – Клонирование CB₁ рецептора человека

1992 – Открытие анандамида, первого эндогенного каннабиноида



1994 – Первый селективный блокатор CB₁ рецептора римонабант.

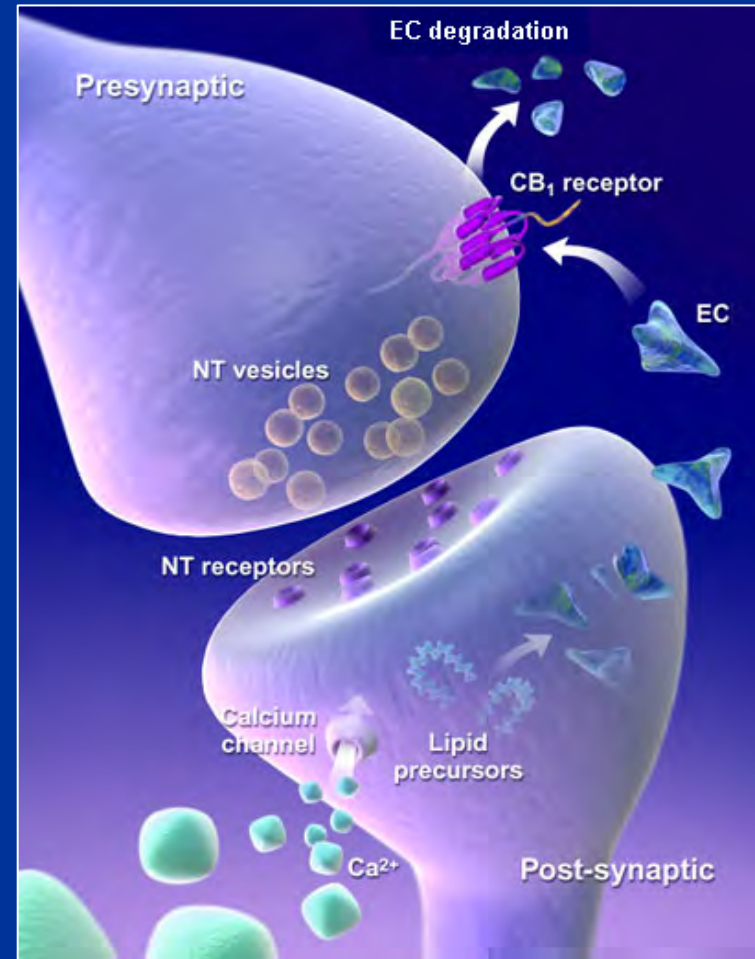
1993 – Клонирование периферического CB₂ рецептора

1995 – второй каннабиноид, **2-арахдоноил глицерол** (из кишки и мозга)⁸

1. Gaoni Y, et al. *J Am Chem Soc.* 1964;86:1646-1647.
2. Devane WA, et al. *Mol Pharmacol.* 1988;34:605-613.
3. Matsuda LA, et al. *Nature.* 1990;346(6284):561-564.
4. Gerard CM, et al. *Biochem J.* 1991;279(Pt 1):129-134.
5. Devane WA, et al. *Science.* 1992;258:1946-1949.
6. Munro S, et al. *Nature.* 1993;365:61-65.
7. Rinaldi-Carmona M, et al. *FEBS Lett.* 1994;350:240-244.
8. Sugiura T, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;215:89-97.

Эндоканнабиноидная система (ЭКС) является модулирующей системой

- Эндоканнабиноиды:
 - Синтезируются «по требованию» из липидных предшественников в постсинаптических клетках
 - Активируют CB₁ рецепторы пресинаптически и немедленно разрушаются.
 - Ингибируют освобождение нейротрансмиттеров (NT).
- CB₁ рецепторы:
 - Играют ключевую роль в балансе энергии и обмене липидов и глюкозы.



*Di Marzo V et al, 2005;
Di Marzo V et al, 1998;
Wilson R et al, 2002*

Центральная ЭКС модулирует поведение животных, связанное с потреблением пищи

- Лишение пищи повышает, а кормление понижает уровни каннабиноидов в гипоталамусе¹
- Устранение СВ₁-рецептора или антагонизм к нему ослабляют поведение, направленное на добывание пищи у голодающих животных²
- Инъекция эндоканнабиноидов в вентромедиальное ядро гипоталамуса или в nucleus accumbens стимулирует потребление пищи насытившимися (!) животными.

Это блокируется ингибитором СВ₁ рецепторов римонабантом.

Активность, направленная на потребление пищи



Эндоканнабиноидная система (U.Pagotto)

– общая система восстановления после стресса, обычно находящаяся в неактивном, «немом» состоянии. Она временно активируется для того, чтобы восстановить, вернуть в исходное состояние гомеостаз организма, помогая:

расслабиться (обеспечивая уменьшение боли и тревоги; модулирование температуры тела, образования гормонов, тонуса гладких мышц и артериального давления);

отдохнуть (обеспечивая ингибирование моторного поведения и успокоение);

забыть (обеспечивая устранение неприятных воспоминаний);

защититься, как на клеточном, так и эмоциональном уровне;

поесть (производя эффекты, индуцирующие аппетит и усиливающие удовольствие от пищи).

Однако при некоторых патологических состояниях – ожирении, стимуляции никотином – ЭКС становится чрезмерно активной.

Тогда,
действуя на уровне мозга, она индуцирует
увеличенное потребление пищи
и потребность в табаке,
действуя на уровне адипоцитов,
- стимулирует отложение жира.

Эндоканнабиноидная система

- Экспрессия CB_1 рецепторов широко распространена, включая области мозга и многие периферические ткани, такие как жировая ткань, печень, скелетные мышцы и желудочно-кишечный тракт.
- Чрезмерная активность трансформирует ЭКС из системы отрицательной обратной связи в самоусиливающуюся систему позитивной обратной связи, способствующую положительному балансу калорий, липогенезу, резистентности к инсулину и дислипидемии.
- Это может быть исправлено
блокадой CB_1 рецепторов.

Эффекты чрезмерной активности эндоканнабиноидной системы (U.Pagotto)

Избыточное потребление пищи.
Очень вкусная пища
Ожирение

Внешние стимулы
(например, никотин)

Избыточная (чрезмерная)
активность эндоканнабиноидной
системы

МОЗГ

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ТКАНИ

Гипоталамус
↑↑ Аппетит

Nucleus accumbens
↑↑ Мотивация есть/курить

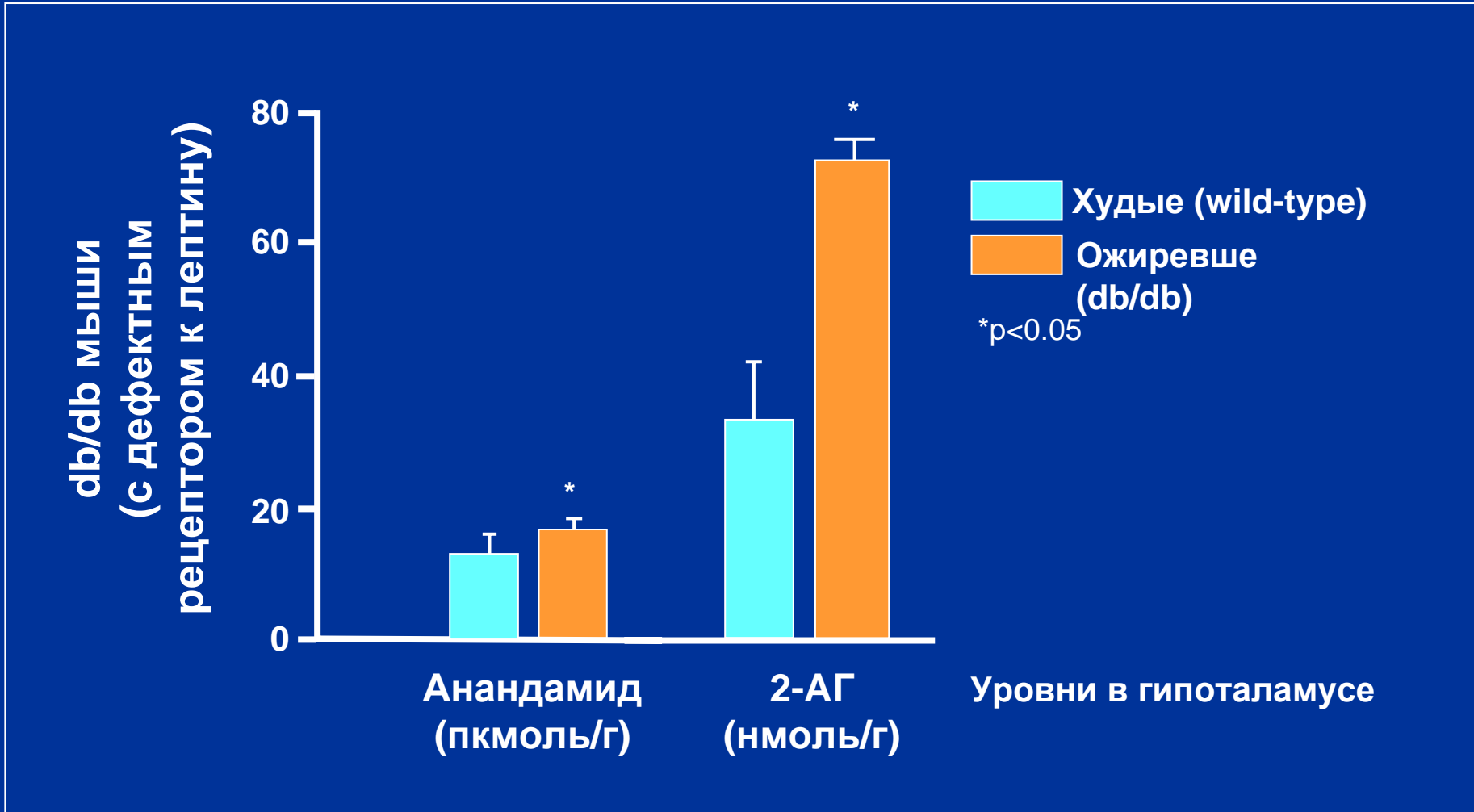
Адиipoциты
↑↑ Накопление жира

Увеличенное потребление пищи,
поступление энергии

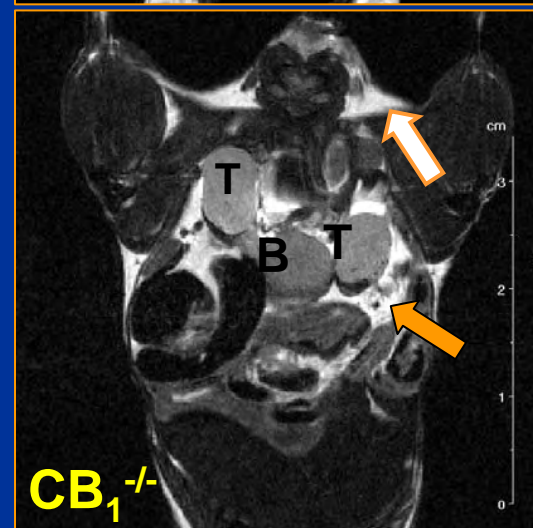
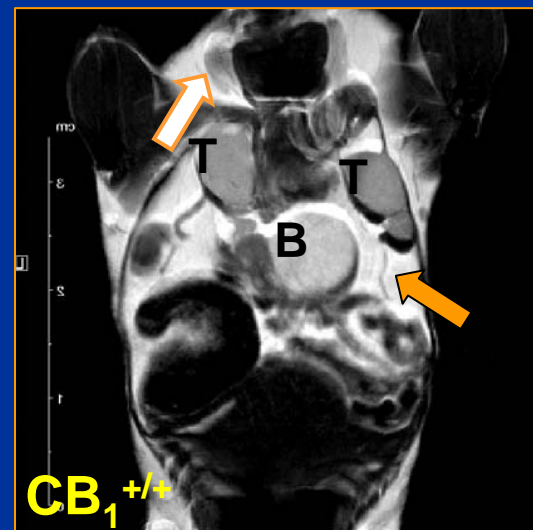
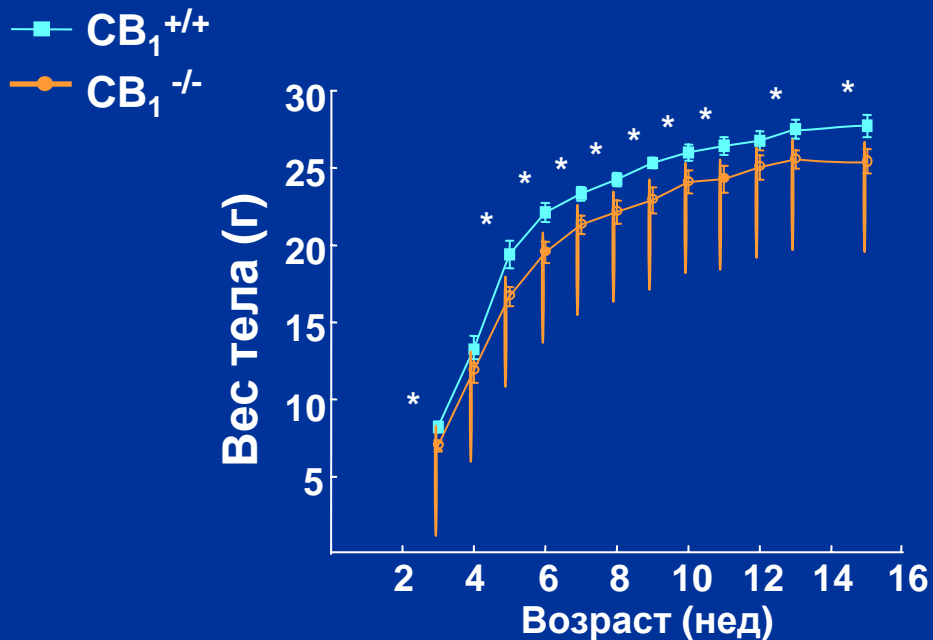
Зависимость от табака

↑↑ Резистентность к инсулину
↓↓ Толерантность к глюкозе
↓↓ Адипонектин
↓↓ ХС ЛВП
↑↑ Триглицериды

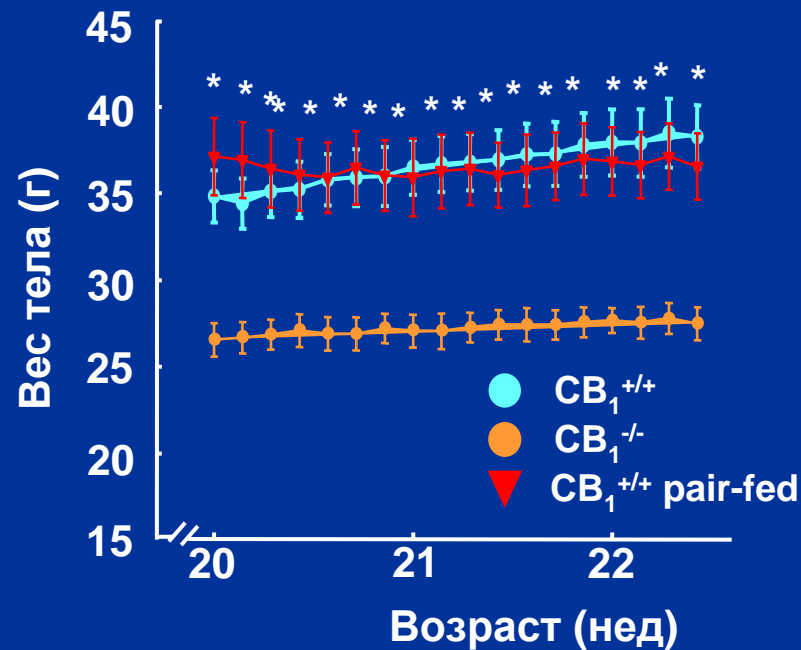
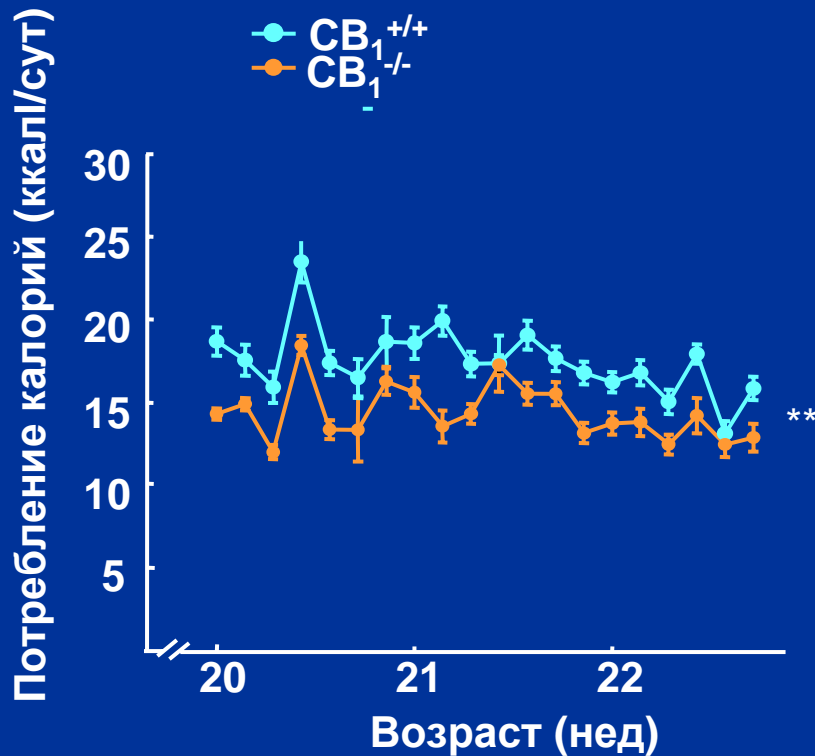
У ожиревших мышей-гиперфагов ЭКС чрезмерно активна У них повышены уровни каннабиноидов в гипоталамусе.



У $CB_1^{-/-}$ (т.е. не имеющих CB_1 -рецептора) мышей снижен вес тела и уменьшена масса жира



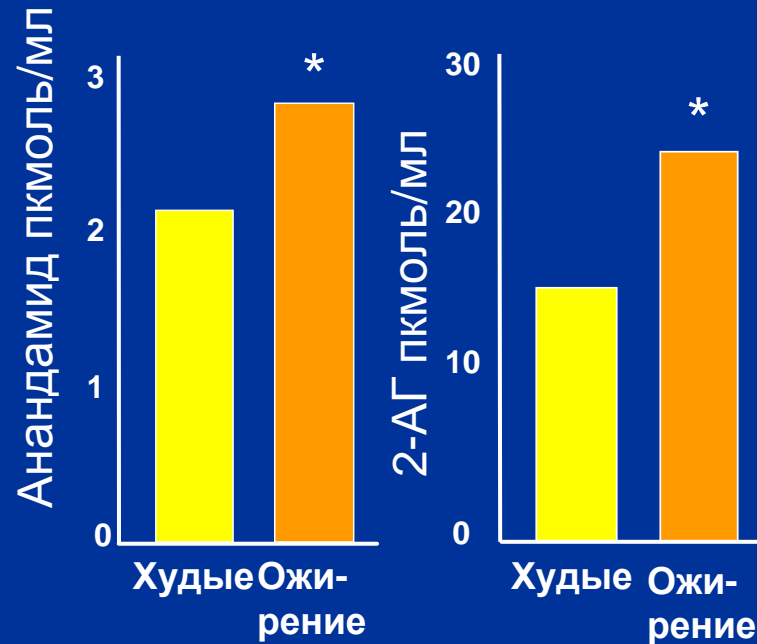
Взрослые $CB_1^{-/-}$ мыши имеют меньший вес из-за меньшего потребления пищи и метаболических изменений



Парное питание (pair feeding) показало, что за худой фенотип ответственна и активация метаболических процессов

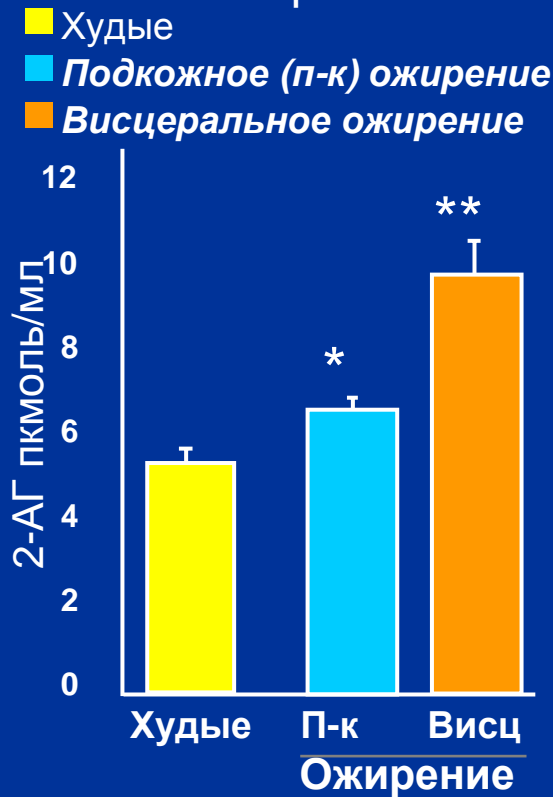
Эндоканнабиноидная система чрезмерно активирована у людей с ожирением и диабетом 2-го типа

Уровни эндоканнабиноидов (ЭК) выше у женщин с ожирением



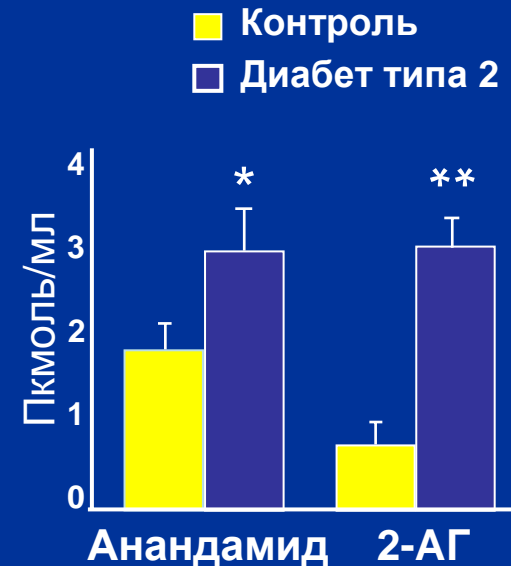
Engeli S, et al. *Diabetes* 2005; 54:2838–2843

Уровни ЭК выше при висцеральном ожирении



Bluher M, et al. *Diabetes* 2006;55:3053-3060

Уровни ЭК выше при диабете типа 2



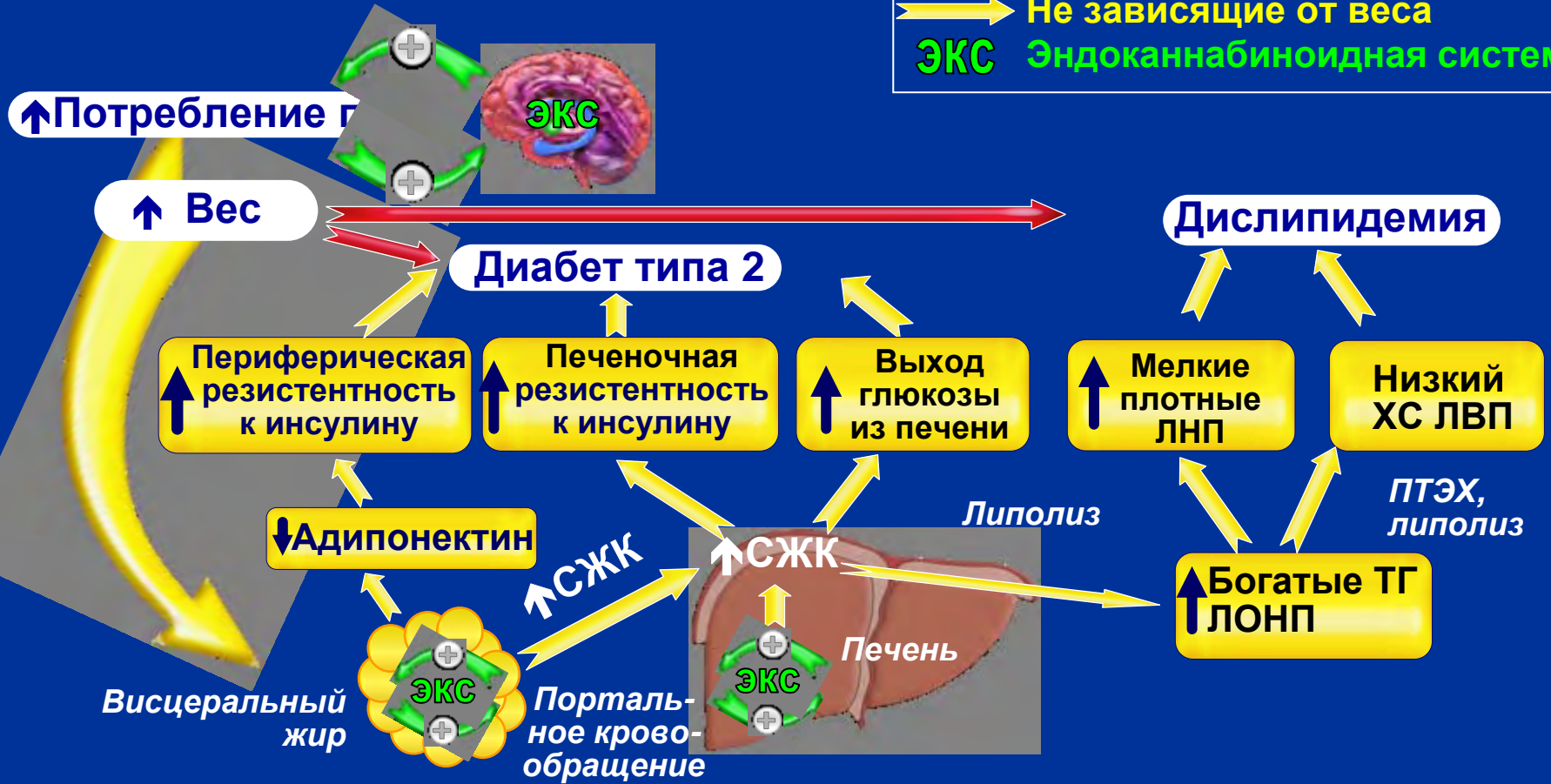
Matias I, et al. *JCE&M* 2006;91:3171–3180

2-АГ = 2-Арахидоноил глицерол

Чрезмерная активность
центральной и периферической ЭКС
способствует возникновению
кластера кардиометаболических факторов риска,
который увеличивают
общий кардиометаболический риск.

Центральная и периферическая чрезмерная активность ЭКС сопровождается множественными кардиометаболическими факторами риска.

 Зависящие от веса
 Не зависящие от веса
ЭКС Эндоканнабиноидная система



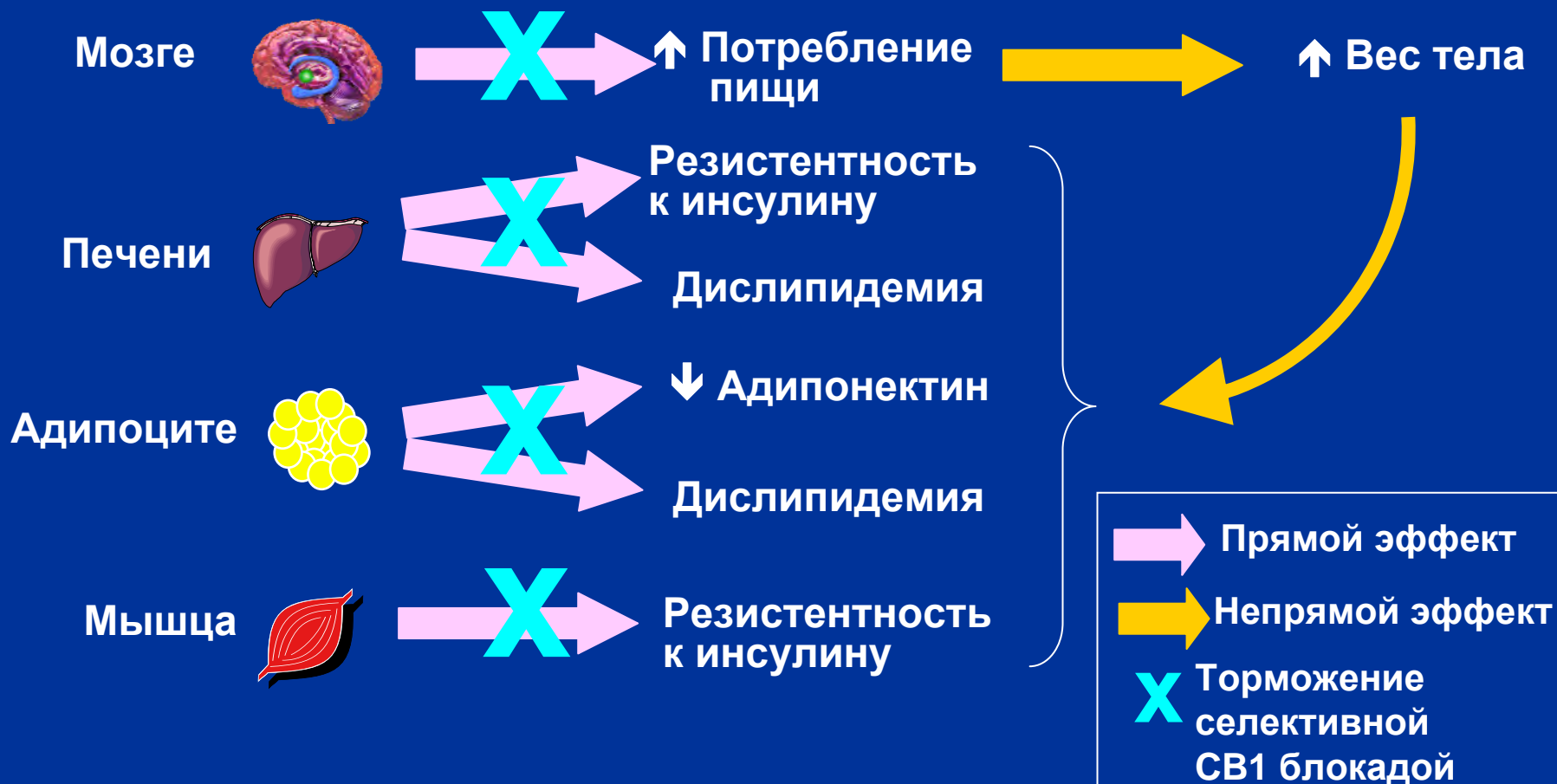
СЖК: свободные жирные кислоты
 ПТЭХ: протеин, переносящий эфиры ХС

По Lam TKT et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;284:E863; Carr DB et al. Diabetes 2004;53:2087; Eckel R et al. Lancet 2005;365:1415; Pagotto U et al. Lancet 2005;365:1363; Di Marzo V et al. Nature Neuroscience 2005;8:585.

Снижение избыточной активности ЭКС
селективной блокадой CB_1 рецептора
может подействовать на основную причину
множественных кардиометаболических
факторов риска

Селективная СВ₁ блокада потенциально способна влиять на множественные кардиометаболические факторы риска

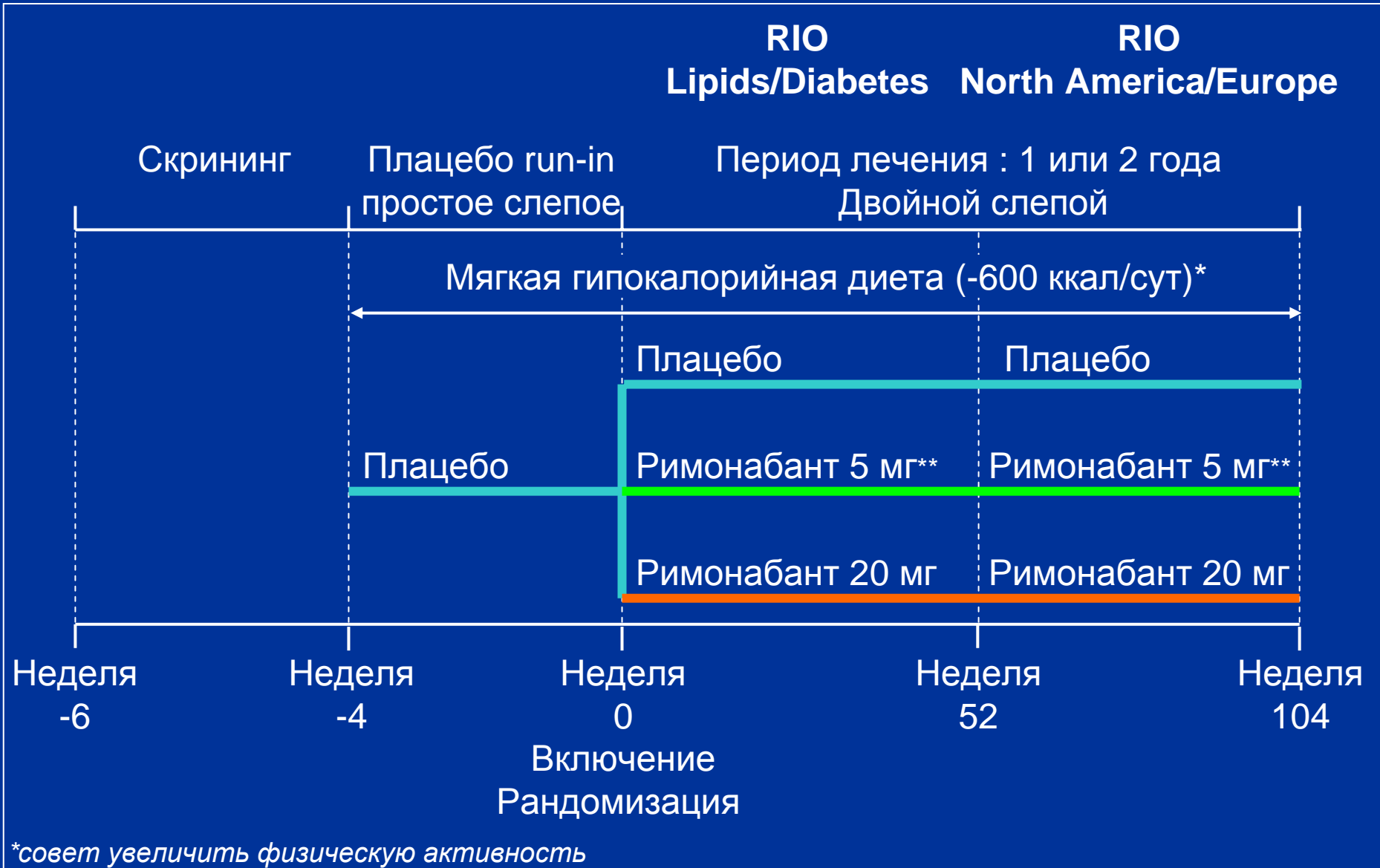
Чрезмерная активность ЭКС в:



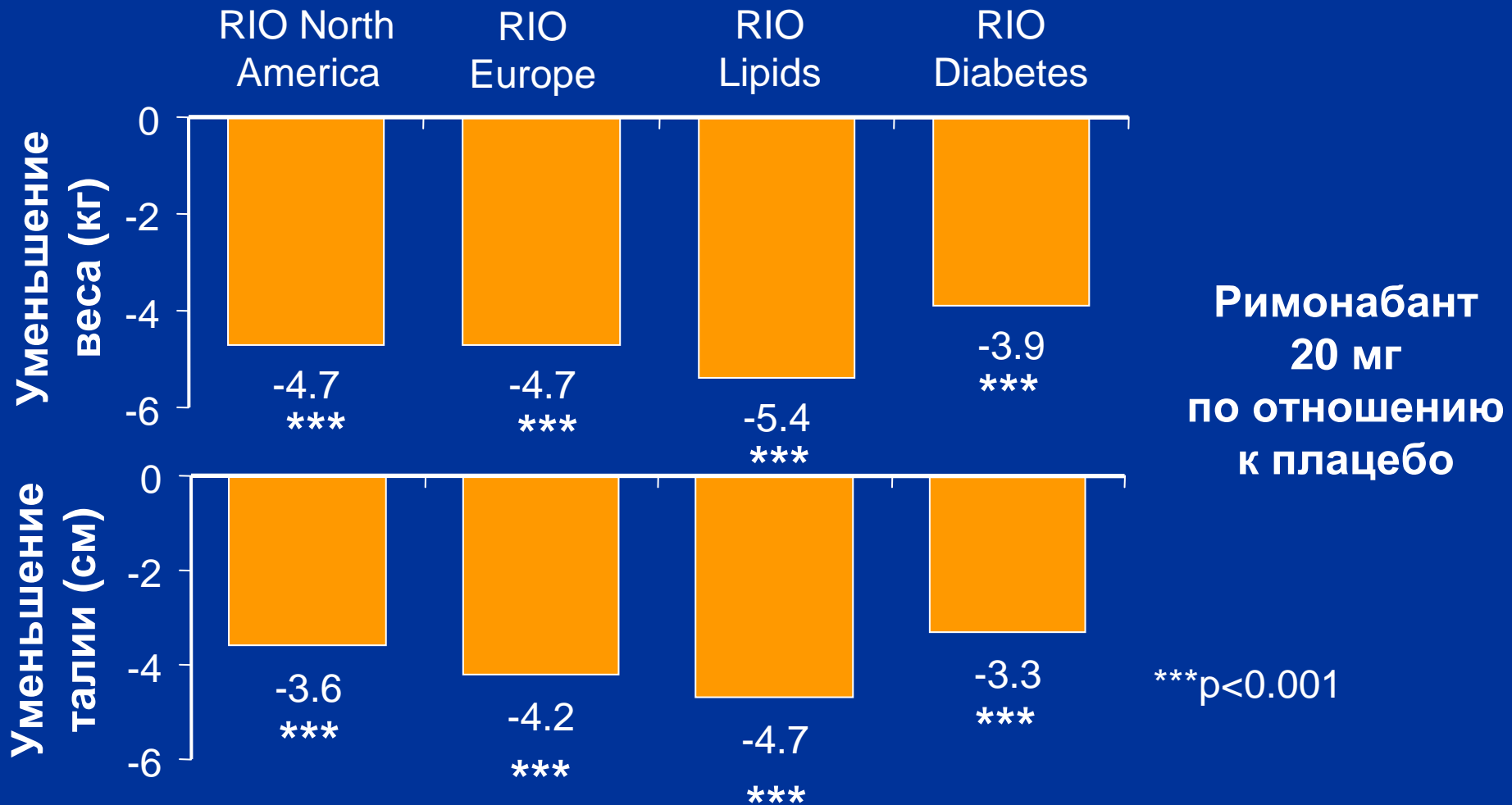
Римонабант при избыточном весе/ожирении: клинические испытания

Испытание	Пациенты	N=6625	Длительность
RIO-North America	Ожирение или избыточный вес с сопутствующими заболеваниями или без них (исключая диабет)	3040	1+1 год Re-рандомизация
RIO-Europe	Ожирение или избыточный вес с сопутствующими заболеваниями или без них (исключая диабет)	1507	2 года
RIO-Lipids	Ожирение или избыточный вес с нелеченной дислипидемией (исключая диабет)	1033	1 года
RIO-Diabetes	Ожирение или избыточный вес с диабетом типа 2 (субоптимально контролируемым метформином или сульфаниламочевойной)	1045	1 год

Исследования RIO: схема выполнения (дизайн)



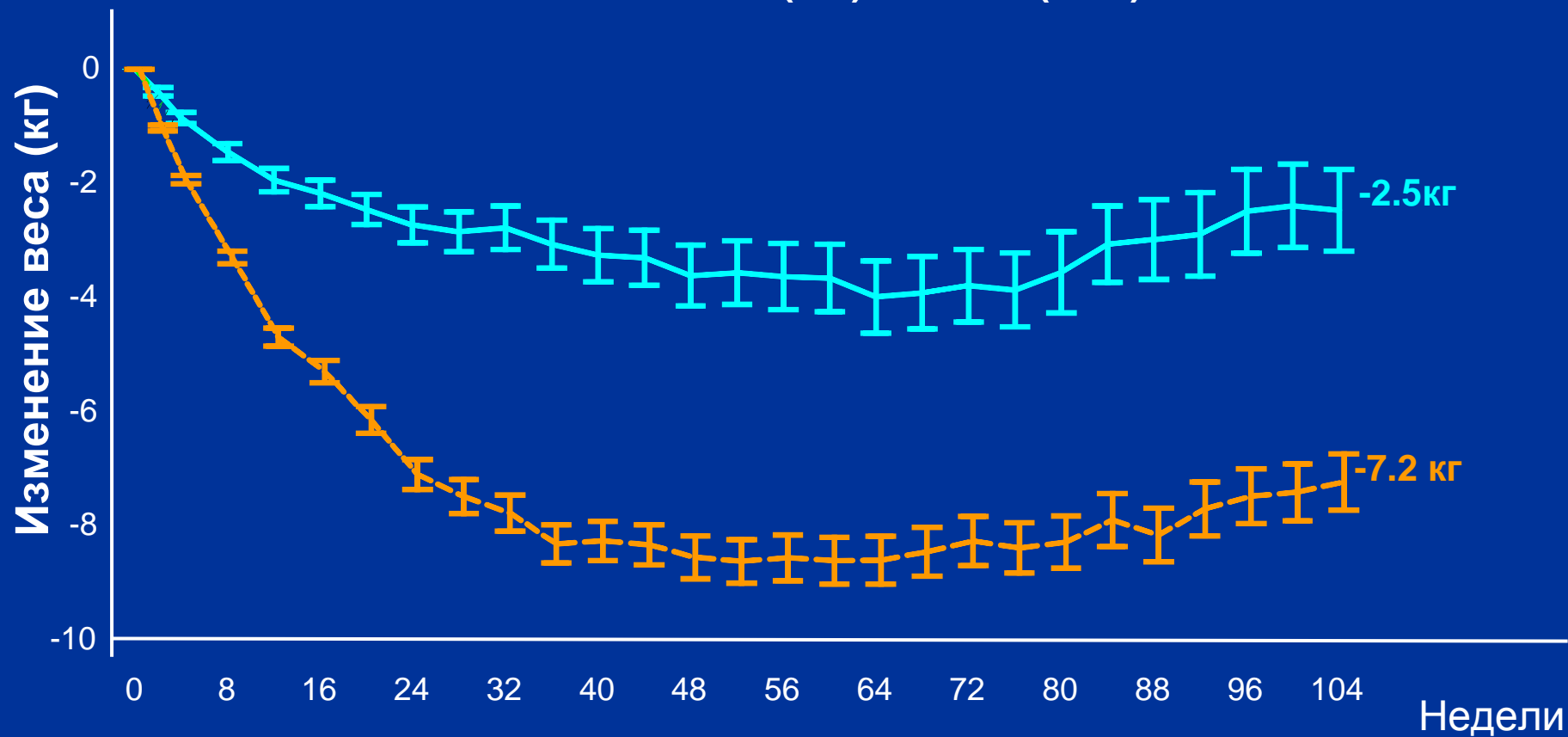
Уменьшение веса и окружности талии в испытаниях программы RIO



RIO Europe: снижение и поддержание сниженного веса на протяжении 2 лет

(Среднее \pm SEM)

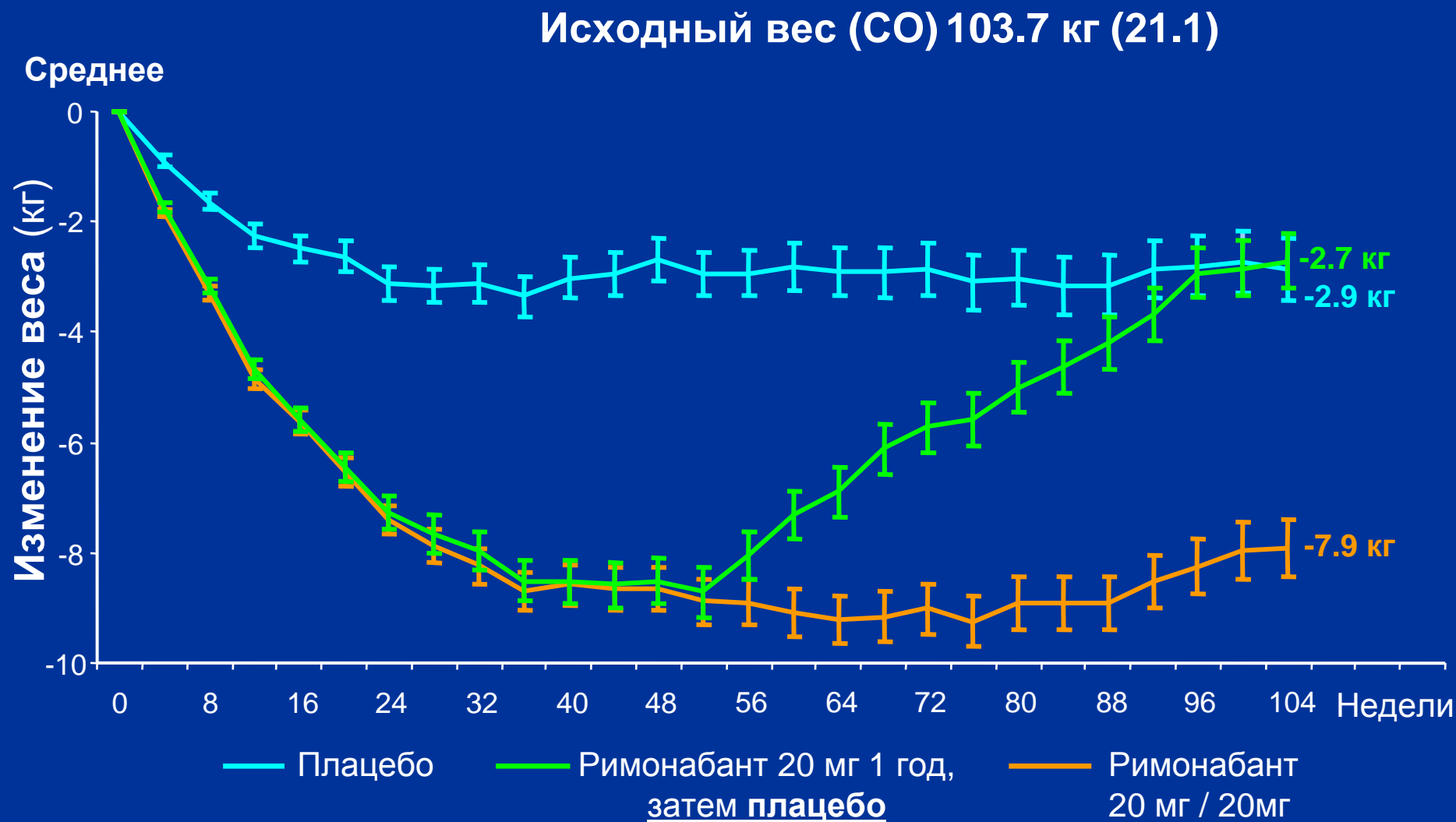
Исходный вес (SD) 101.0 (19.8)



Различие между группами, среднее (SEM)

Римо 20 мг vs плацебо -4.2 (0.5) ($p < 0.001$)

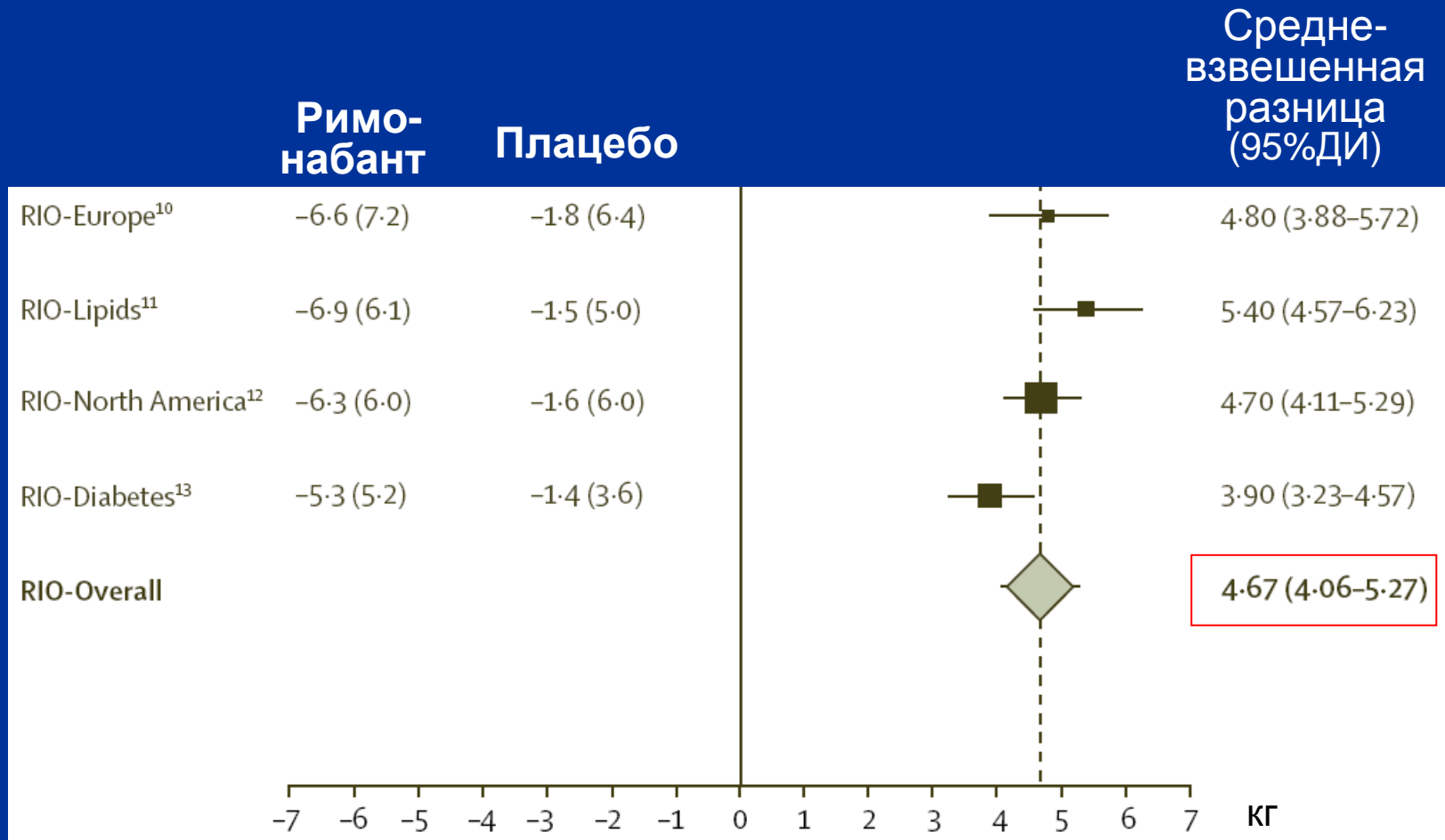
RIO North America: длительное снижение веса (кг), и возвращение его к исходному после прекращения приема римонабанта и перехода на плацебо



Эффективность римоабанта у пациентов с избыточным весом. Метаанализ.

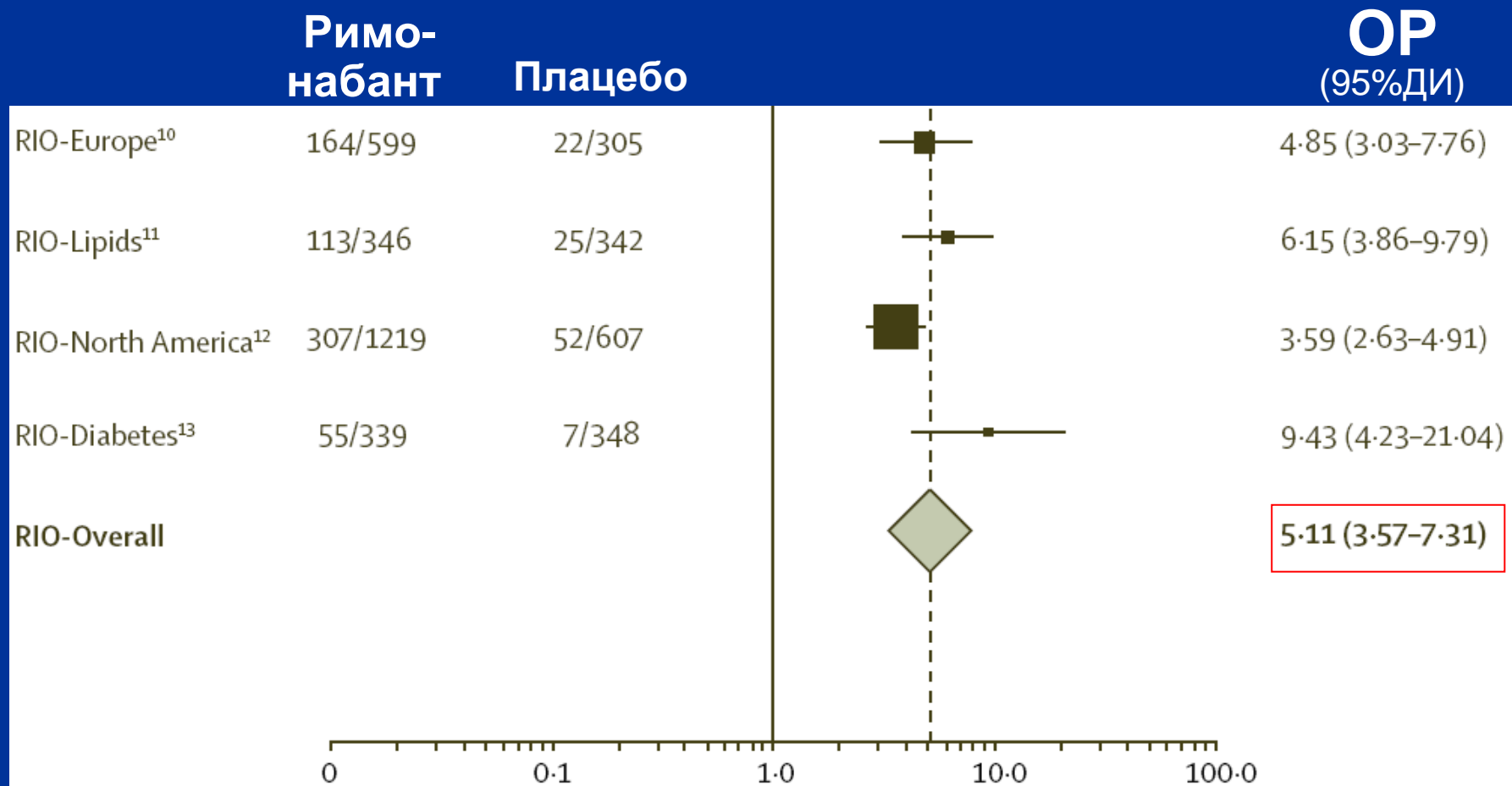
Изменения веса (средние, кг)

в группах римоабанта и плацебо и разница между ними



Эффективность римоабанта у пациентов с избыточным весом. Метаанализ.

N больных с потерей веса $\geq 10\%$ за первый год в группах римоабанта и плацебо и разница между ними

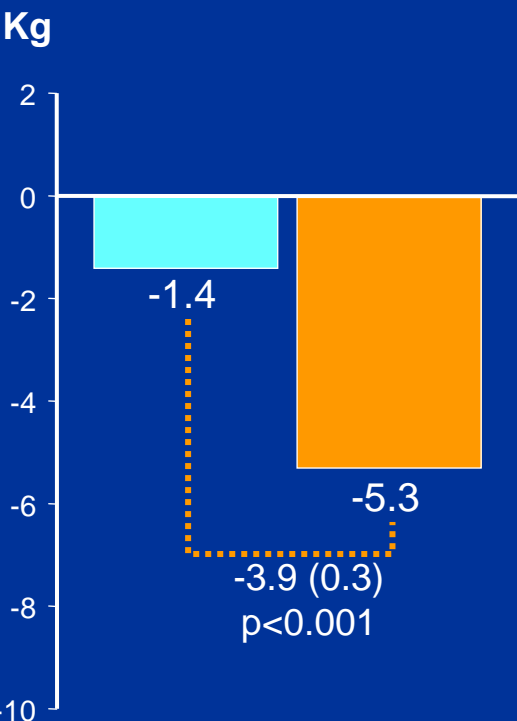


ОР потерять 10% веса за год (к плацебо)

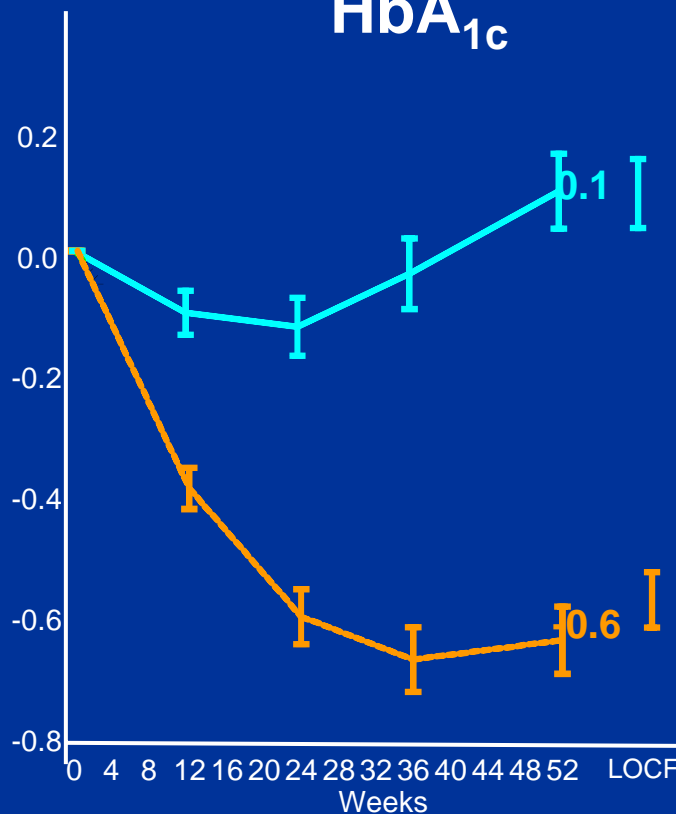
RIO Diabetes: изменения от исходного веса, HbA_{1c}, и глюкозы натощак

Исходные средние (SD)

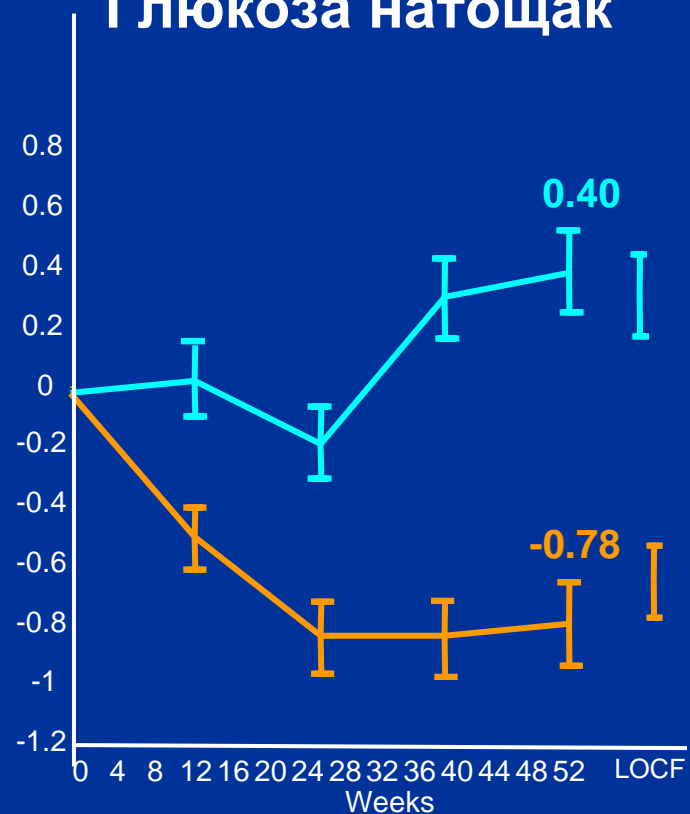
96.3 (14.7) кг
Вес



7.3 (0.9)%
HbA_{1c}



8.3 (2.1) ммол/л
Глюкоза натощак



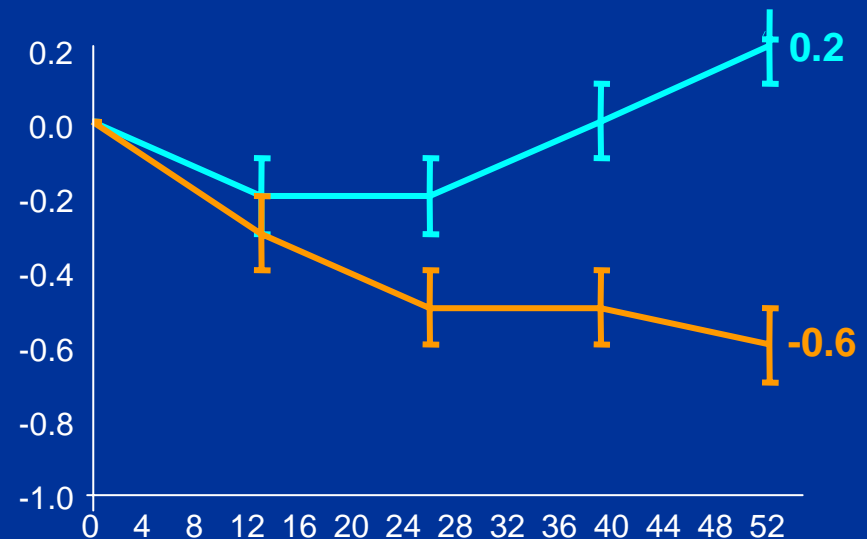
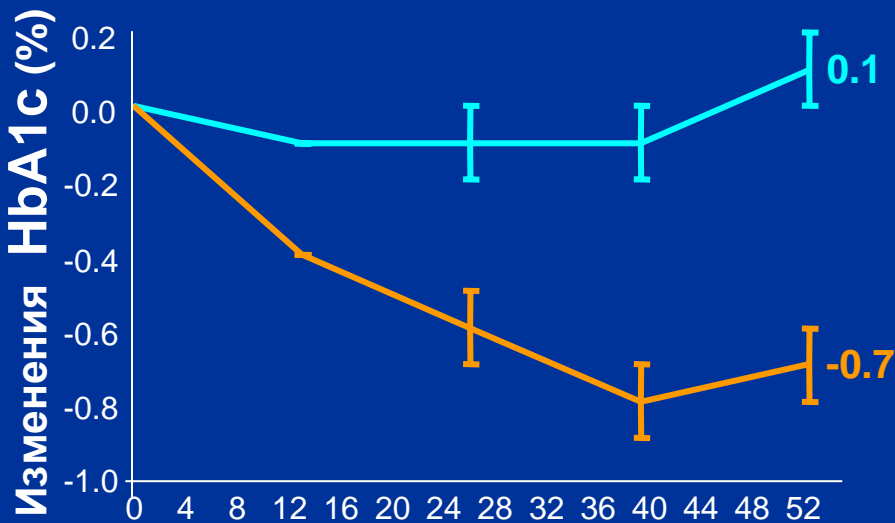
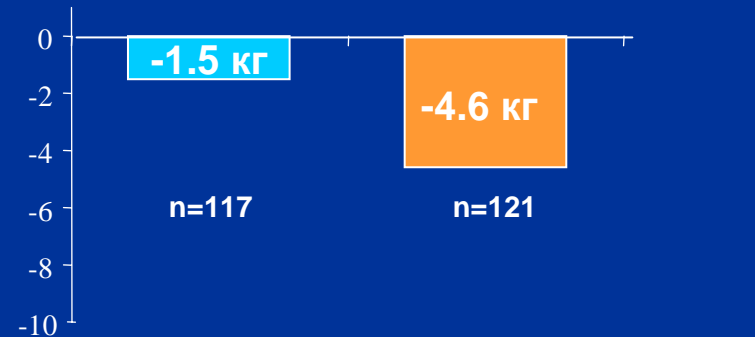
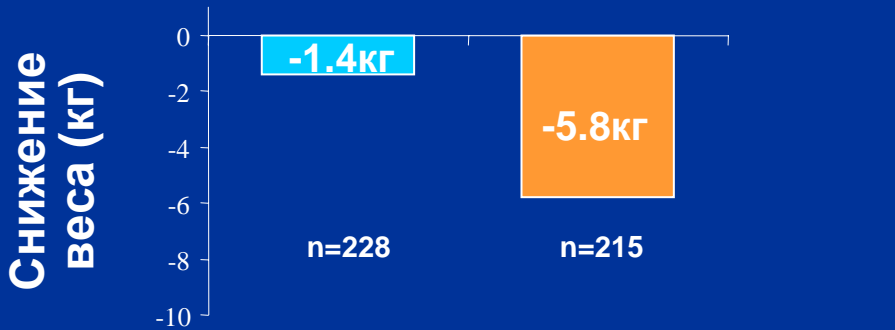
— Плацебо
— Римонабант

Разница между группами, средняя (SEM)
Римо 20 мг vs Пла -0.7 (0.1) (p<0.001)

RIO Diabetes: подгруппы метформина и сульфаниламочевины. Изменения веса (кг) и HbA_{1c} (%)

Метформин (n=678)

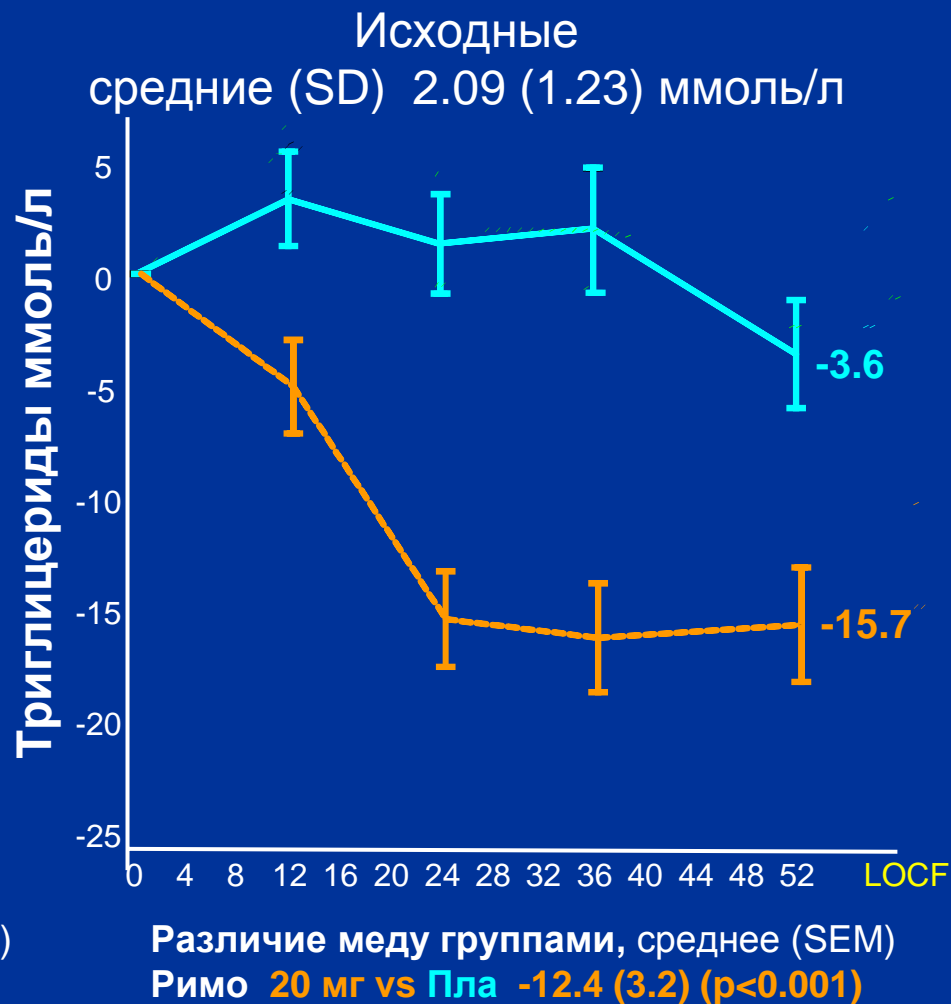
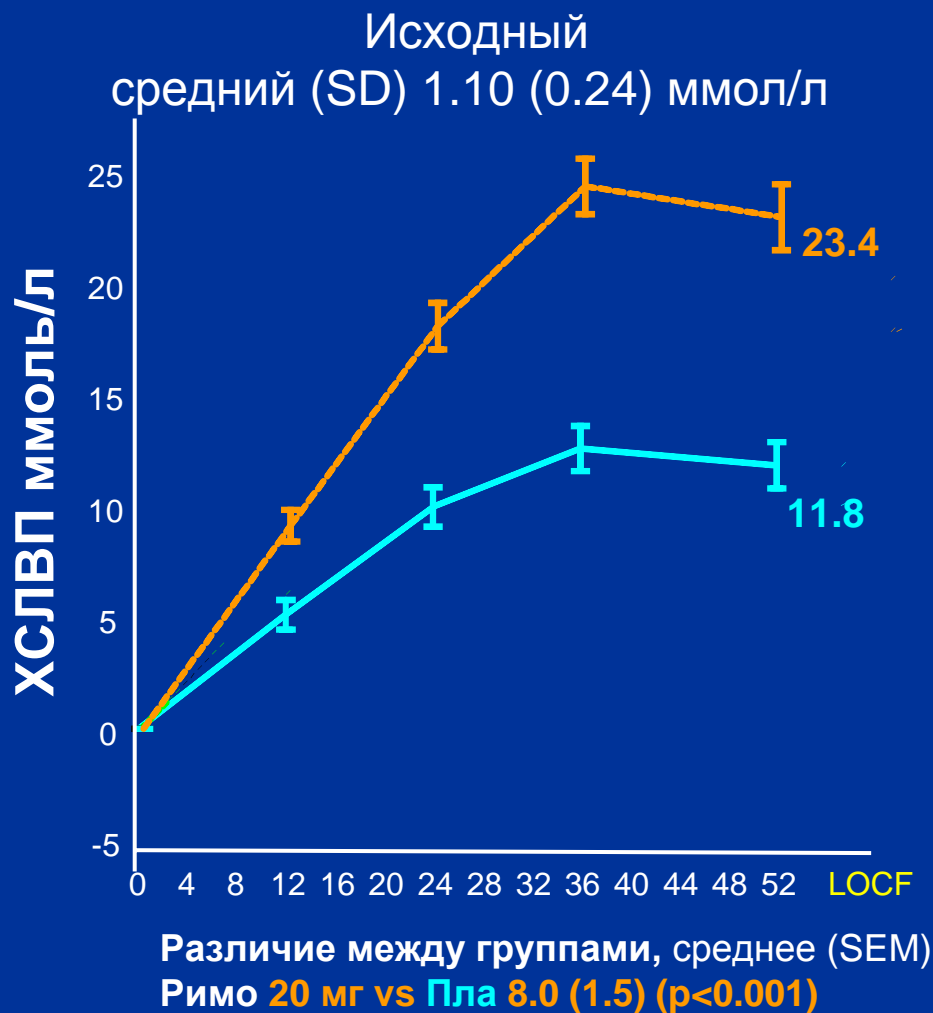
Сульфаниламочевина (n=367)



Различие между группами, среднее (SEM)
Римо 20 мг vs Пла -0.7 (0.1) (p<0.001)

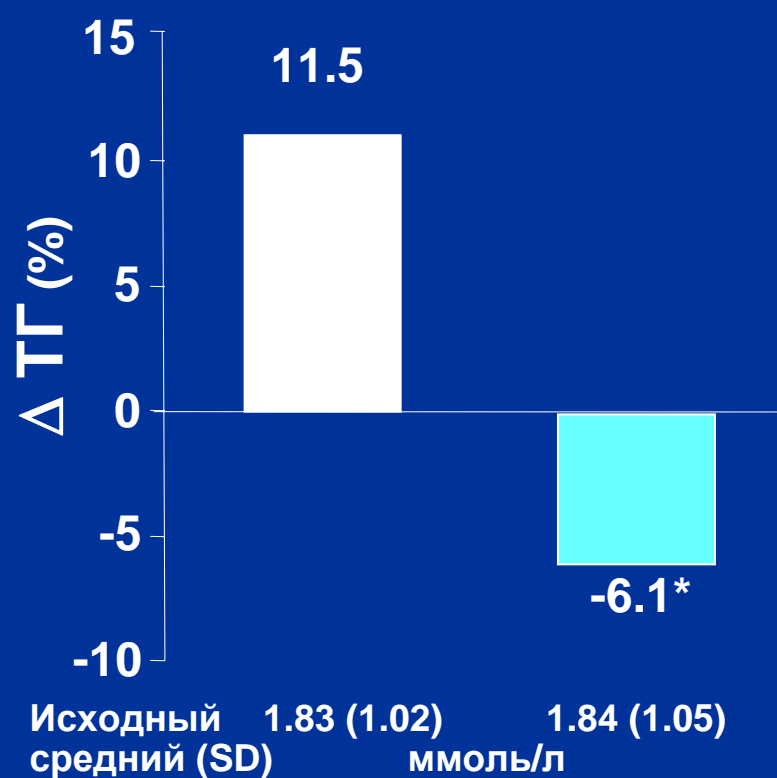
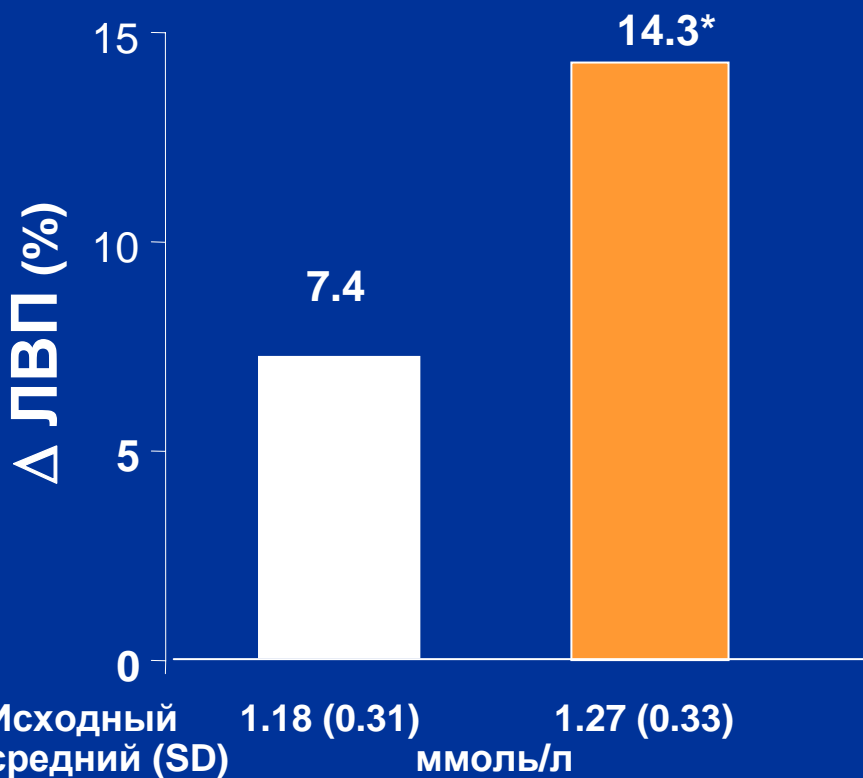
Различие между группами, среднее (SEM)
Римо 20 мг vs Пла -0.7 (0.1) (p<0.001)

RIO Lipids: холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды (изменения в %)



Изменения ХСЛВП и ТГ за 1 год: пациенты, одновременно получавшие терапию статинами

Объединенные данные исследований RIO от пациентов, лечившихся статинами, n=681

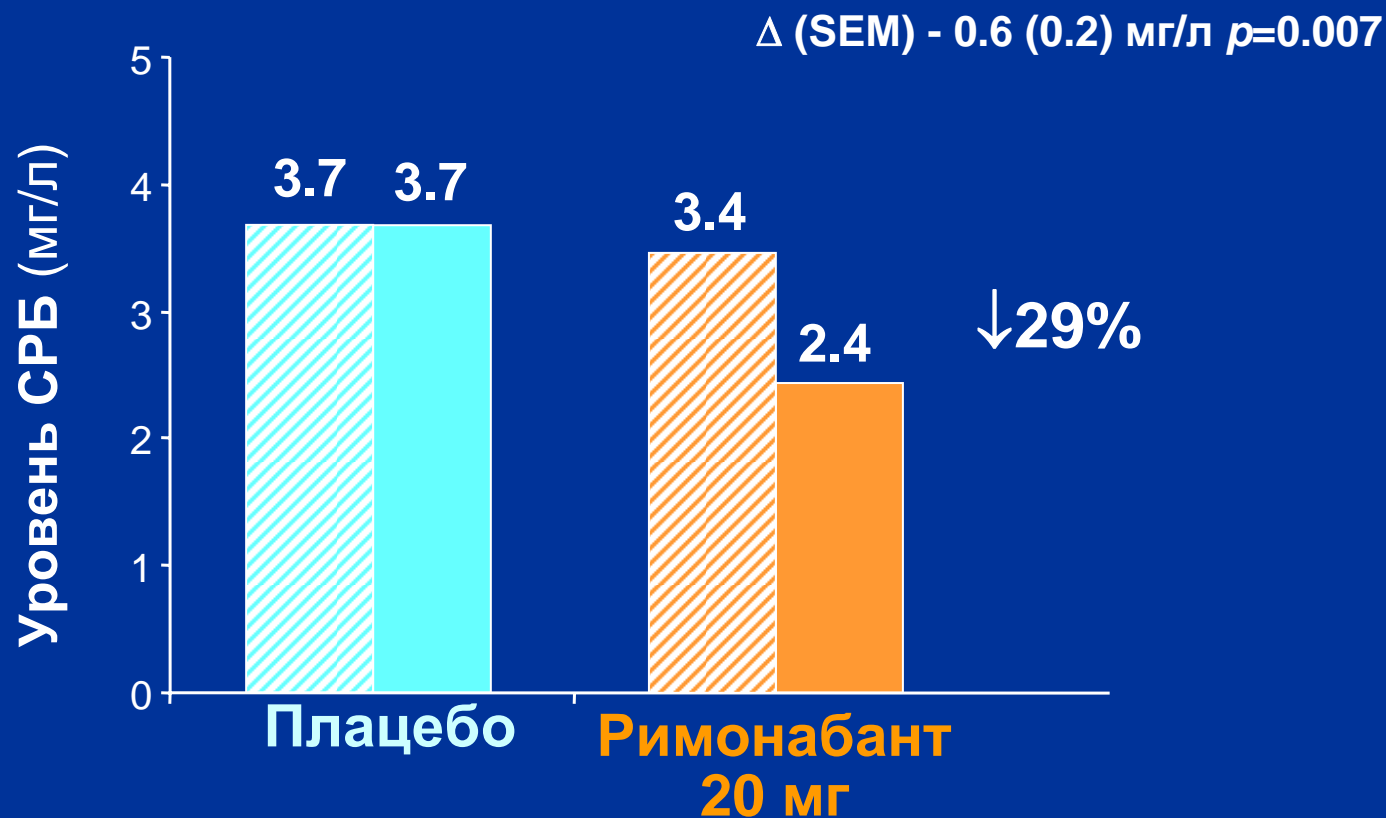


■ Плацебо
■ Римонабант 20 мг *P<0.001 vs плацебо

■ Плацебо
■ Римонабант 20 мг

Rio-Lipids: Изменение С-реактивного белка за 1 год

исходно 1 год



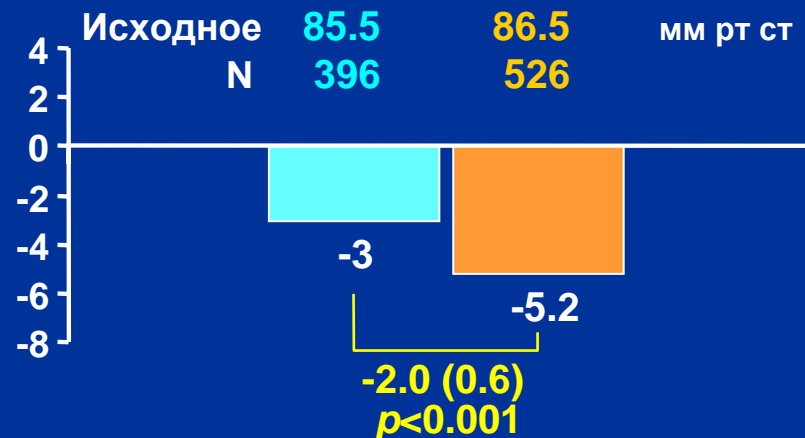
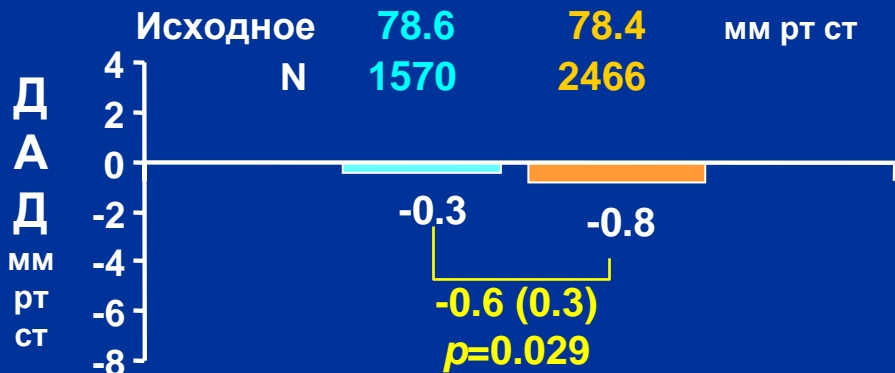
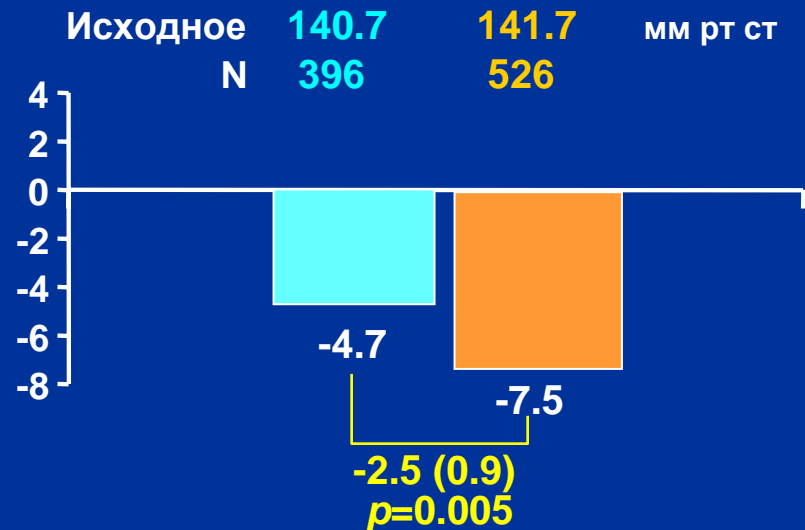
Объединение испытаний RIO: изменение АД за 1 год

■ Плацебо ■ Римонабант 20 мг

Все участники



Участники с высоким исходным АД



Заключение по программе Rio

- Достоверное уменьшение веса и окружности талии
 - Улучшение ХС ЛВП и ТГ
 - Удержание эффекта до 2 лет
- Достоверное улучшение HbA_{1c} и потеря веса у больных диабетом 2 типа с избыточным весом
- Примерно половина улучшения ХСЛВП , ТГ, HbA_{1c} , инсулина и адипонектина не может быть объяснена только снижением веса
- Данные воспроизведены в 5 исследованиях на 6900 пациентах

Испытание STRADIVARIUS

Влияние селективного антагониста каннабиноидных рецепторов типа 1 римонабанта на прогрессирование коронарной болезни у больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом.

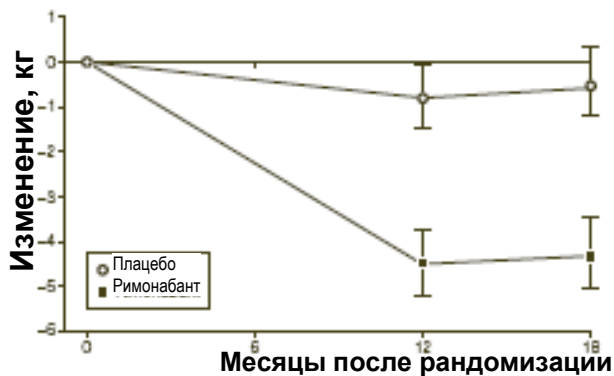
Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое испытание, сравнивающее римонабант с плацебо у 839 пациентов.

Метод: внутрисосудистый ультразвук (второе обследование n=676).

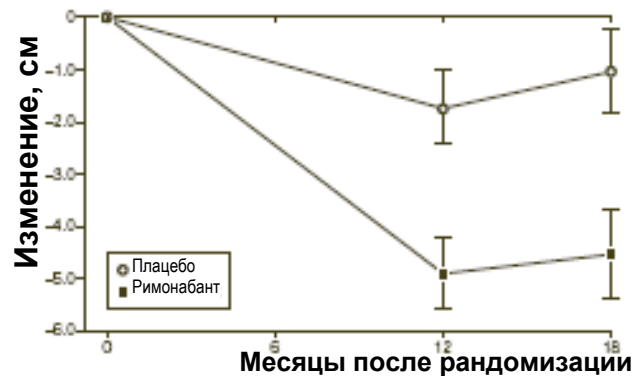
Длительность 18 месяцев.

Влияние римоабанта на вес тела, окружность талии, уровни ХСЛВП, триглицеридов, инсулина натощак, и гликированного гемоглобина (HbA_{1c})

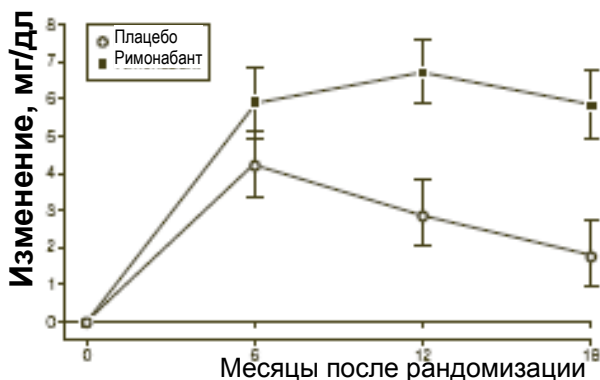
Вес
тела



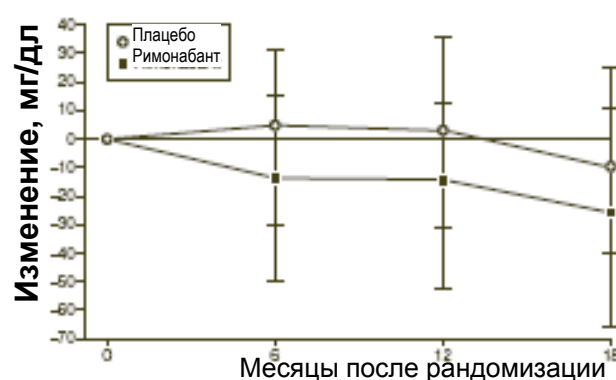
Окруж-
ность
талии



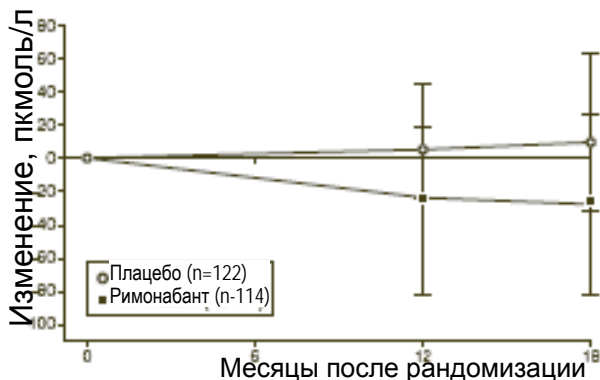
ХС
ЛВП



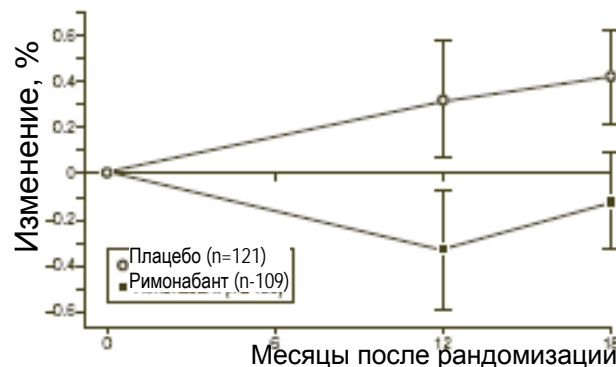
Три-
глицериды



Инсулин
натощак
(больные
диабетом)



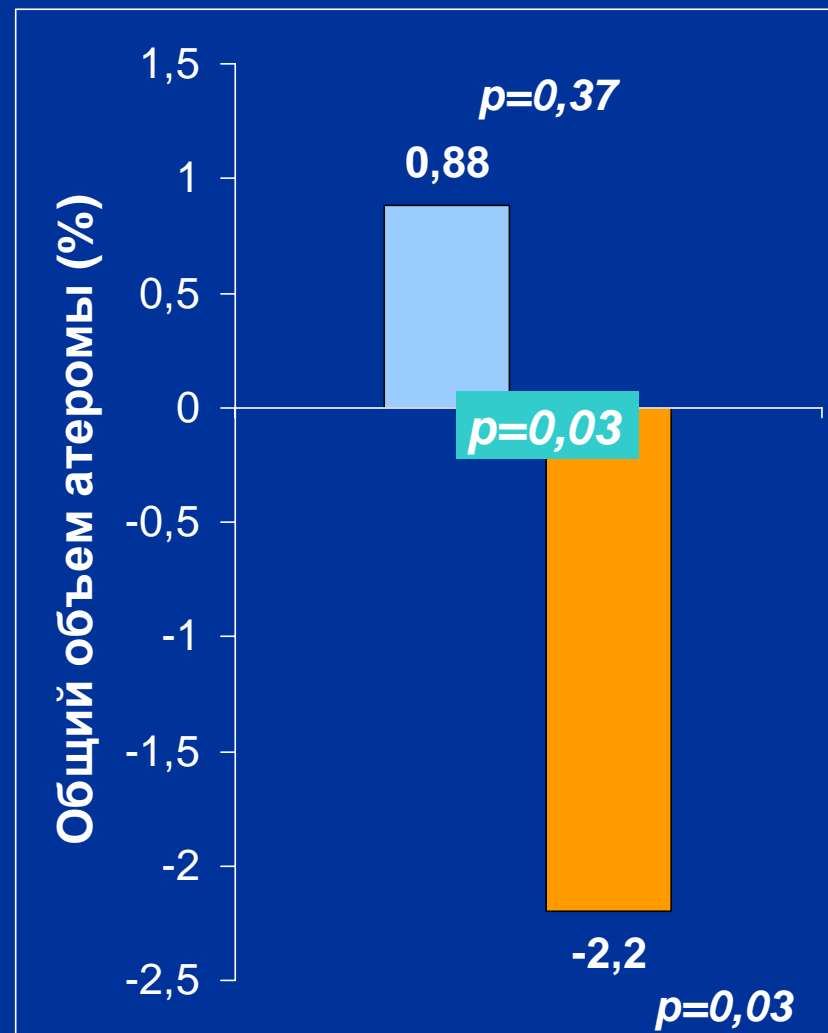
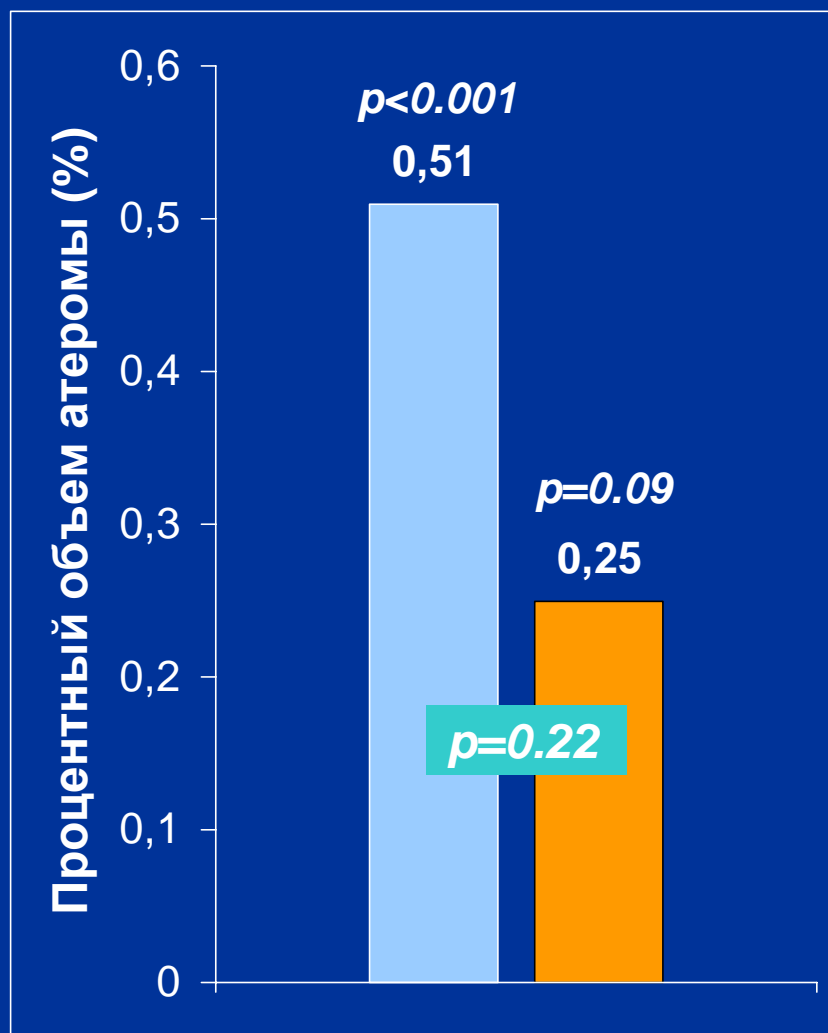
HbA_{1c}
(больные
диабетом)



STRADIVARIUS: первичная и вторичная конечные точки

ПОА: первичная конечная точка

ООА: вторичная конечная точка



■ Плацебо ■ Римонабант

STRADIVARIUS: Заключение авторов

«Лечение СВ1-антагонистом римонабантом в течение 18 месяцев уменьшило вес тела и окружность талии, улучшило липидный профиль и показатели гликемии, но по первичному параметру эффективности - изменению процентного объема атеромы - не уменьшило достоверно атеросклероз.

Тем не менее, лечение римонабантом оказало статистически значимое положительное действие на вторичную конечную точку внутрисосудистого ультразвукового исследования и на дополнительные опытные конечные точки.

Соответственно, этот агент может благоприятно влиять на прогрессирование атеросклероза».

Программа клинического развития. Законченные исследования.

- Всего 15 034 пациентов экспонированы к по крайней мере 1 дозе римонабанта (5 или 20 мг QD):
 - 40 исследований фазы 1 (1190 человек)
 - 6 исследований фазы 2 (1008 человек)
 - 13 исследований фазы 3 (12,836 человек)
 - 7447 экспонированы к 20 мг exposure (1 сут - 2 года)
- Общая экспозиция - 6665 человеко-лет
(3478 человеко-лет к 20 мг)

Римонабант – важные нежелательные явления

АСОМPLIA: сводка характеристик продукта. Одобрено Комитетом EMEA по лекарственным продуктам для использования у человека (CHMP) 19.07.2007 г

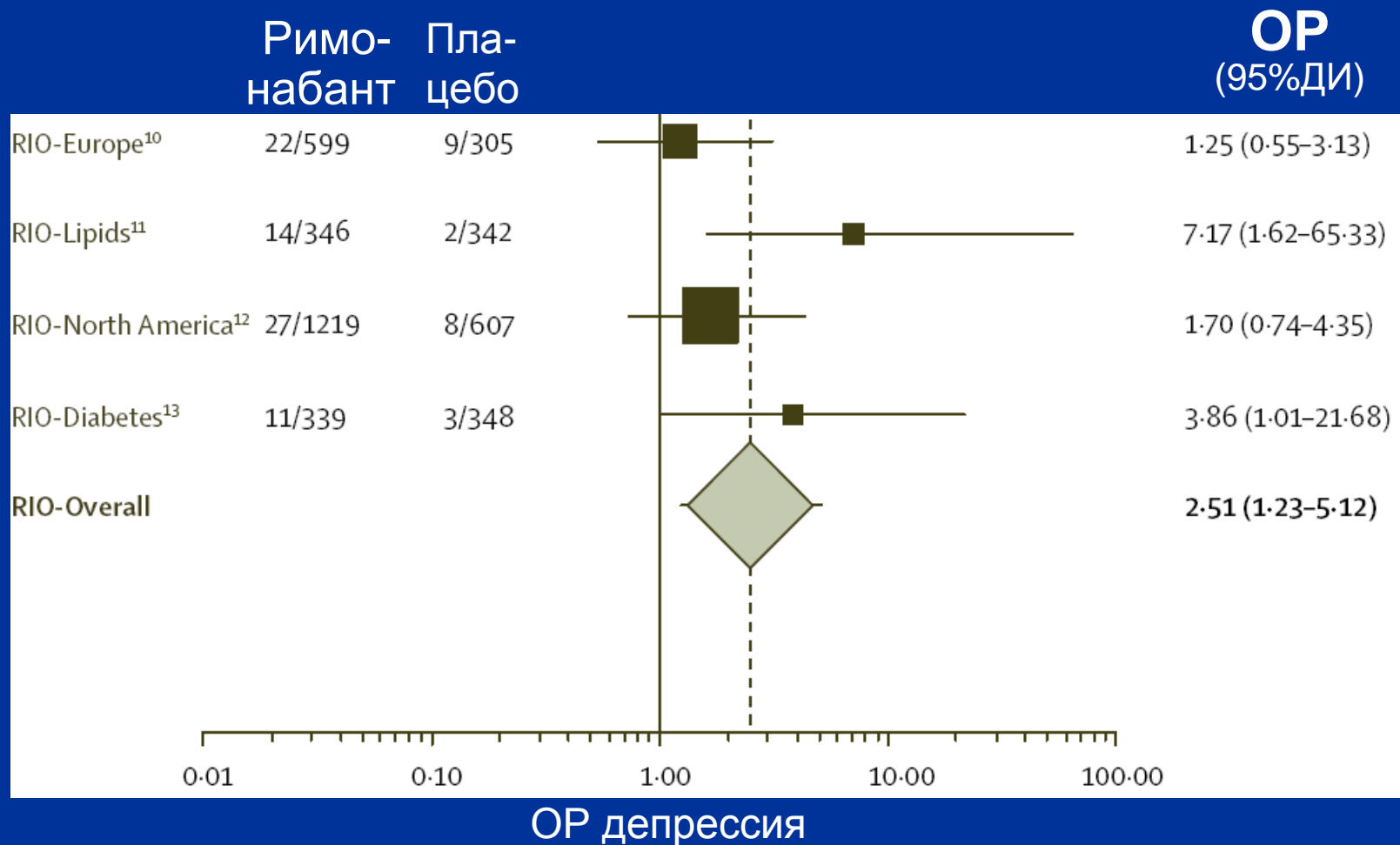
	Очень частые («очень обычные») (≥10%)	Обычные (частые – common) (≥1%, <10%)	Нечастые (не обычные – uncommon) (≥0.1, <1%)	Редкие (≥0.01%, <0.1%)
Психи- атри- ческие рас- строй- ства		Депрессивные расстройства. Нарушения настроения с депрессивными симптомами. Тревога. Раздражительность. Нервозность. Расстройства сна. Бессонница. Парасомния.	Панические симптомы. Дисфория. Эмоциональные расстройства. Суицидальные идеи. Агрессивность. Агрессивное поведение.	

Программа Rio:

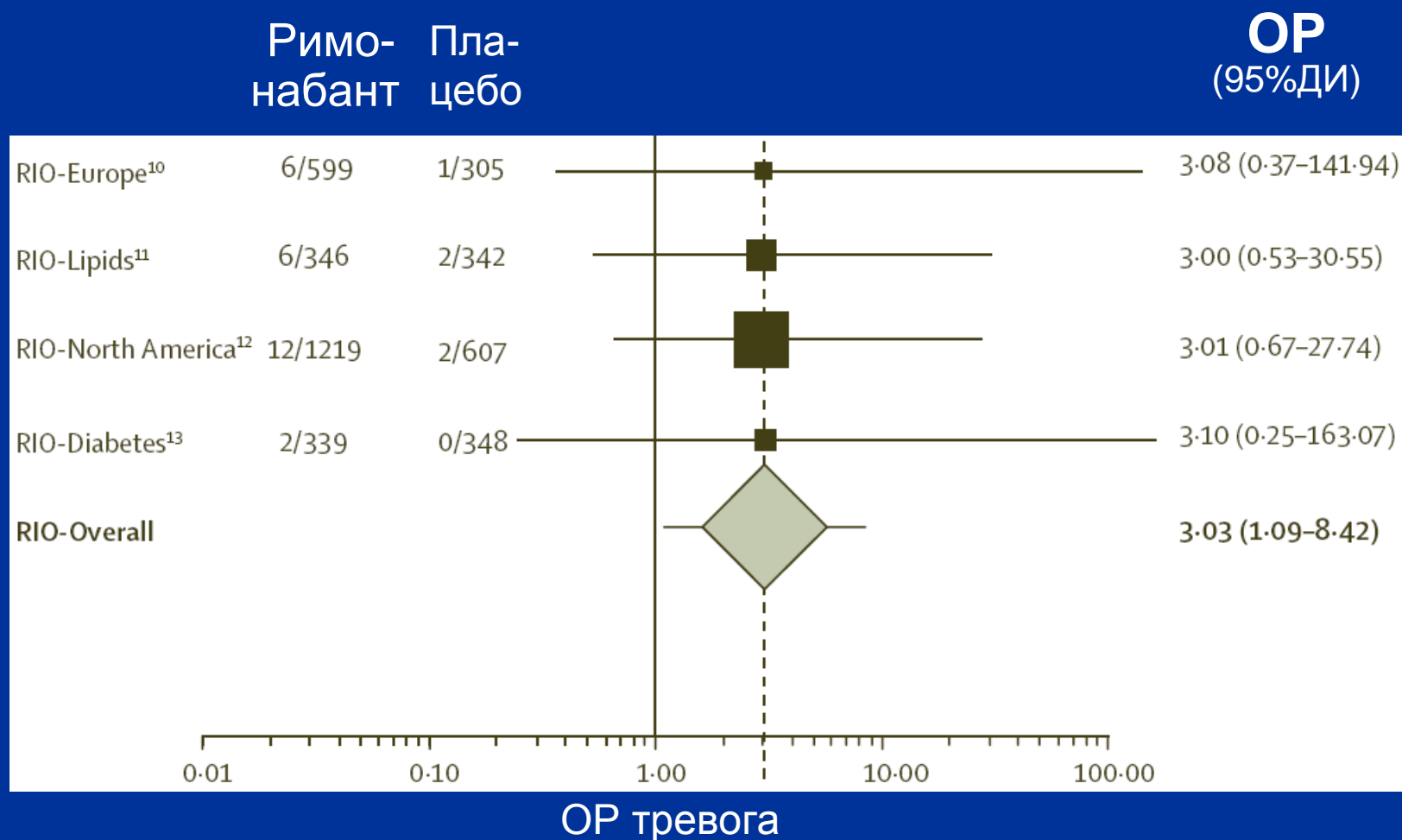
Оценки выраженности депрессии по шкале HAD.

	Римонабант		Плацебо		Стандарти- зованная средняя разница (95%ДИ)
	n	Средняя (CO)	n	Средняя (CO)	
RIO-Europe	363	3.4 (3.4)	178	2.7 (2.9)	0.22 (0.04 - 0.40)
RIO-Lipids	221	0.1 (3.1)	214	0.2 (2.7)	-0.03 (-0.22 - 0.15)
RIO-North America	1026	0.1 (3.0)	490	0.1 (2.8)	0.00 (-0.11 - 0.11)
RIO-Diabetes	262	0.3 (2.9)	279	-0.2 (2.6)	0.18 (0.01 - 0.35)
Все	1872		1161		0.08 (-0.05 - 0.21)

Программа Rio: выбывание из-за депрессивных расстройств настроения (депрессия, большая депрессия, депрессивное настроение, депрессивные симптомы)



Программа Rіo: выбывание из-за возникновения тревожных состояний



Acomplia (Римонабант). Пересмотр 6

- Опубликовано 04/12/07. European Public Assessment Report

Представленные данные предполагают, что у пациентов, принимающих Acomplia, риск депрессии примерно удваивается по сравнению с пациентами с ожирением или избыточным весом, не принимающими препарат. В небольшом числе случаев это может привести к мыслям о самоубийстве или даже попыткам самоубийства.

CHMP заключил, что достоинства (польза от) Acomplia продолжают перевешивать риск, кроме пациентов с имеющейся большой депрессией или принимающих антидепрессанты. Кроме того, CHMP рекомендовал дополнить информацию о лекарстве предостережением о психиатрической безопасности, включая указание на то, что лечение должно быть прекращено, если у пациента развивается депрессия.

Вкладыш в упаковку: информация для пользователя АСОМPLIA 20 мг (римонабант)

Одобен Комитетом ЕМЕА по лекарственным продуктам
для использования у человека (CHMP) 19.07.2007 г

Не принимайте АСОМPLIA

- если в настоящее время Вы страдаете депрессией,
- если в настоящее время Вы лечитесь от депрессии.

Соблюдайте особую осторожность с АСОМPLIA.

Перед тем как начать принимать это лекарство,
расскажите своему врачу если Вы ранее страдали
от депрессии или у Вас были мысли о самоубийстве.

Сообщалось о серьезных психиатрических событиях
у больных, принимающих АСОМPLIA,
включая депрессию и изменения настроения.

Если у Вас во время лечения АСОМPLIA
отмечаются симптомы депрессии (перечислены),
Вы должны обратиться к своему врачу и прекратить лечение.

STRADIVARIUS. Психиатрические нежелательные явления

*Больные включались независимо
от наличия психиатрического заболевания в прошлом*

	Плацебо (n=417)	Римонабант (n=422)	P
Психиатрические расстройства	28.4%	43.4%	<0.001
Тревога	11.8%	18.0%	0.01
Депрессия	11.3%	16.8%	0.02
Бессонница	9.1%	12.3%	0.14
Депрессивное настроение	4.8%	6.9%	0.20
Депрессия (major depression)	2.2%	3.1%	0.41
Суицидальные идеи	2.4%	1.7%	0.44
Попытка самоубийства – n (%)	1 (0.2%)	0 (0%)	0.50
Осуществленное самоубийство – n (%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0.50
Тяжелые психиатрические расстройства*	3.8%	4.7%	0.52

* Депрессия, суицидальные идеи, попытка и осуществление самоубийства

Программа клинического развития римонабанта

Название испытания		N включенных пациентов
ADAGIO-Lipids	Лечение атерогенной дислипидемии у пациентов с абдоминальным ожирением	799
CRESCENDO	Уменьшение риска основных сердечнососудистых событий у пациентов с абдоминальным ожирением с кластером факторов риска	8269/17000
AUDITOR	Ингибирование прогрессирования атеросклероза по данным измерения толщины интимы-медии сонной артерии у пациентов с избыточным весом и дополнительными факторами риска	660

Программа клинического развития римонабанта

Название испытания		Н включенных пациентов
VICTORIA	Влияние на количество и активность висцерального жира у пациентов с абдоминальным ожирением с метаболическим синдромом	229
ARPEGGIO	Влияние на контроль гликемии у больных диабетом типа 2, неадекватно контролируемым инсулином	366
RAPSODI	Предупреждение диабета типа 2 у пациентов с предиабетическим статусом	2397
RIO ASIA	Снижающее вес действие и безопасность у пациентов с ожирением с сопутствующими заболеваниями и без них	642
	Всего	14200