

# 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](http://www.athero.ru)

[athero.ru](http://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:

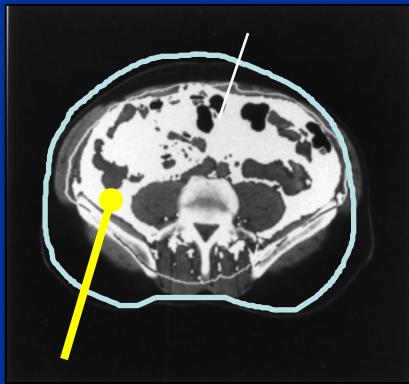
- *классические факторы*, такие как курение, высокий ХСЛНП, гипертония, повышенная глюкоза крови,
- *новые факторы, связанные с абдоминальным (внутриабдоминальным) ожирением*, такие как резистентность к инсулину, низкие ЛВП, высокие ТГ, и маркеры воспаления.

Внутриабдоминальное ожирение –  
преимущественное отложение жира  
во внутренних органах живота.

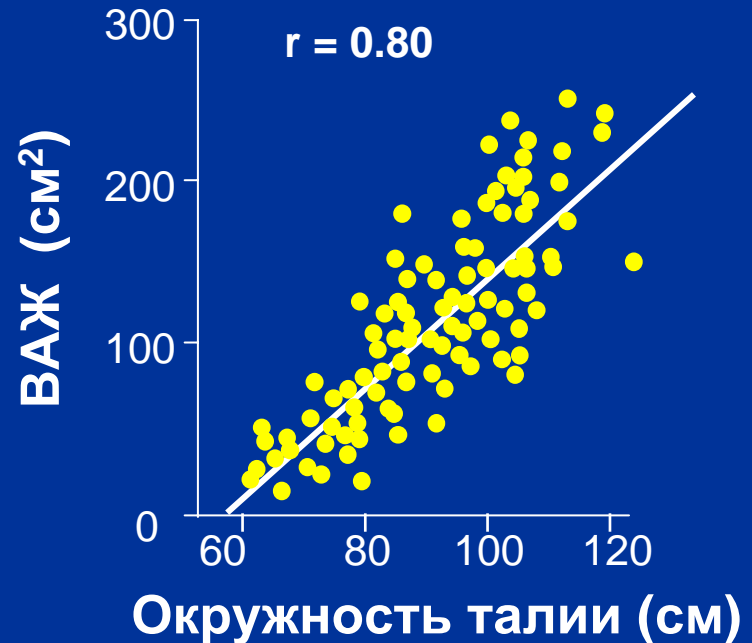
Оно ассоциируется с абдоминальным типом ожирения -  
- абдоминальным типом отложения (распределения) жира).

Внутриабдоминальное ожирение  
признается важнейшим фактором  
повышения кардиометаболического риска.

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



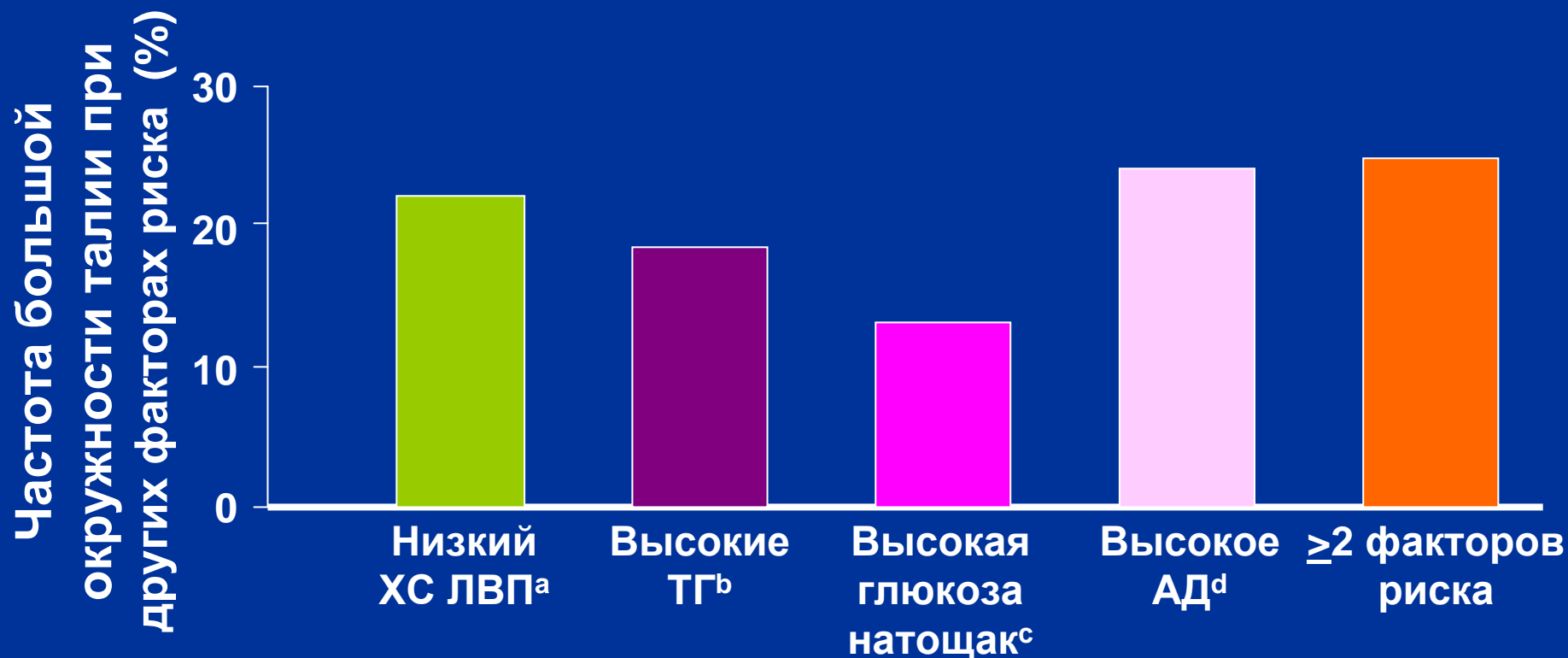
Внутриабдоминальный жир (ВАЖ)



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

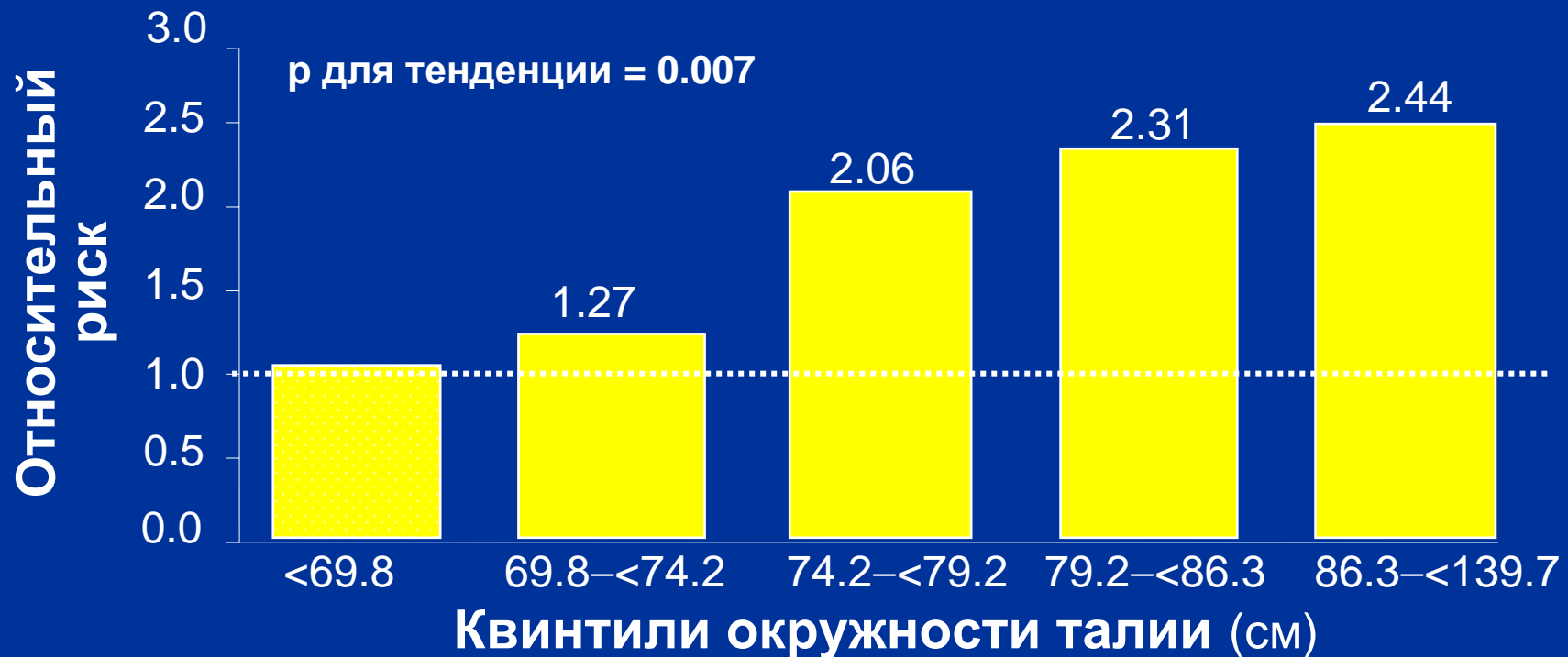


<sup>a</sup><40 мг/дл (м) или <50 мг/дл (ж); <sup>b</sup>>150 мг/дл; <sup>c</sup>>110 мг/дл; <sup>d</sup>>130/85 мм Hg;

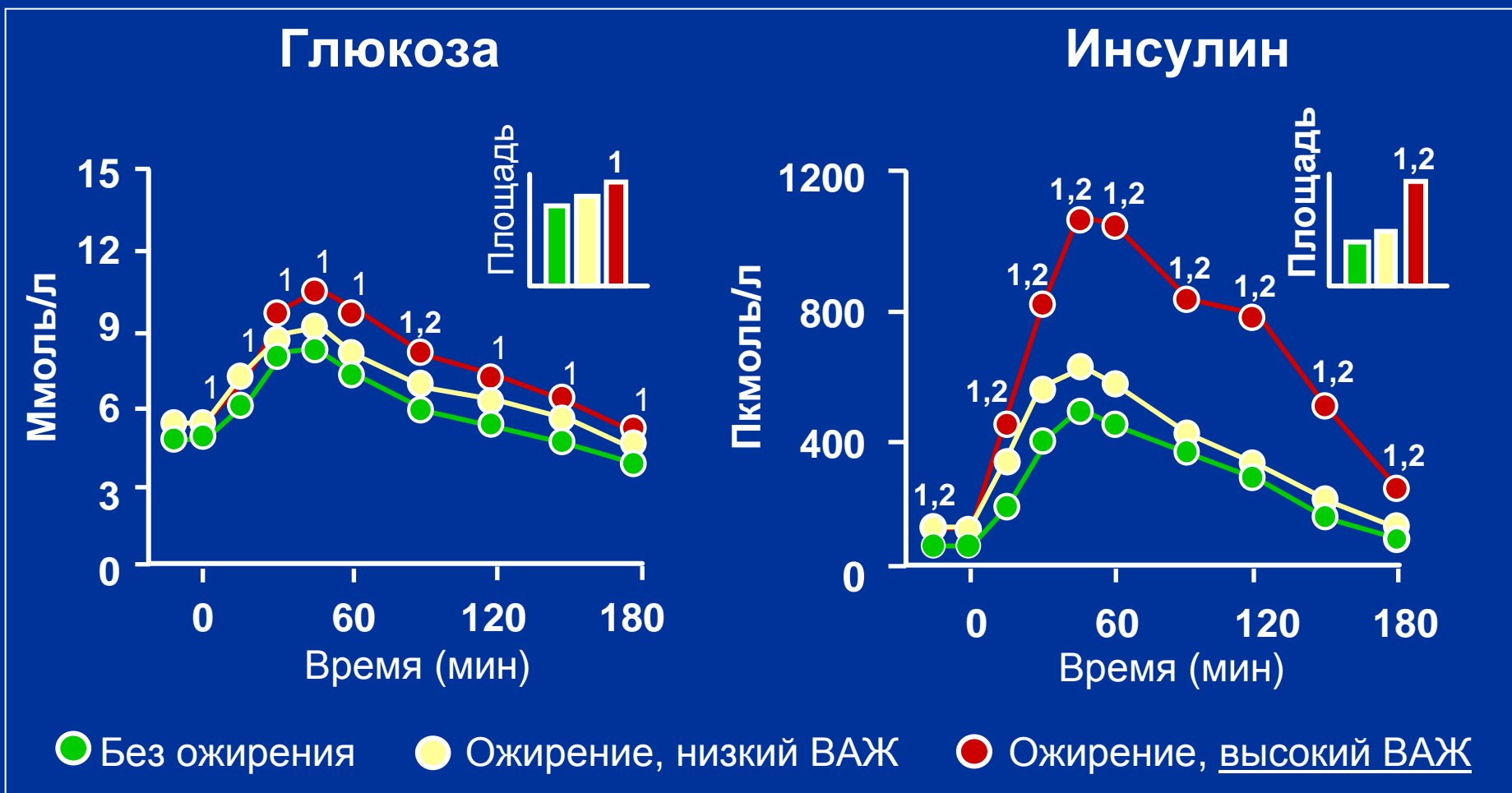
# Абдоминальное ожирение связано с повышенным риском КБС

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

Коррекция на массу тела другие факторы риска



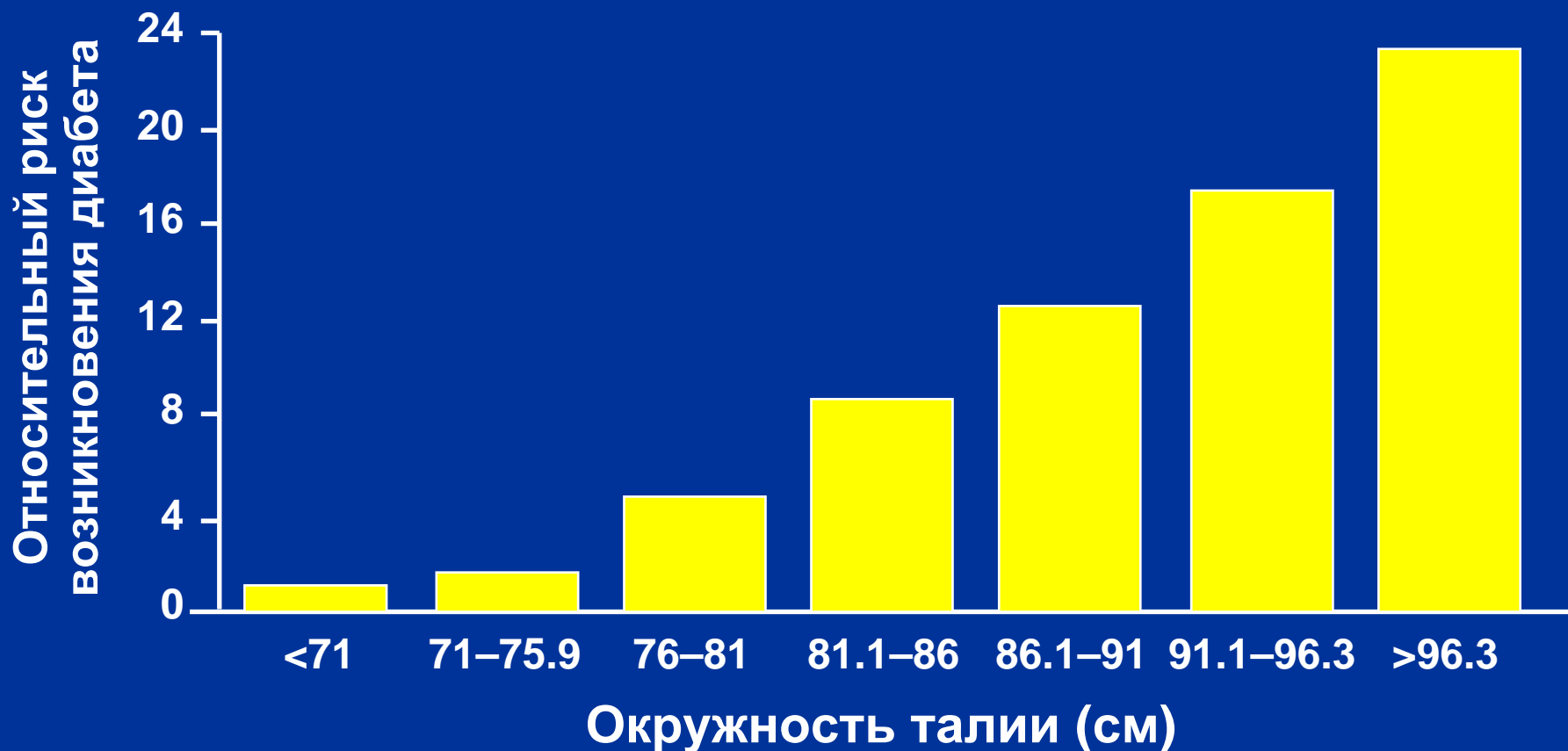
# Внутриабдоминальное ожирение и метаболизм глюкозы (реакция на стандартную нагрузку глюкозой)



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

# 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)

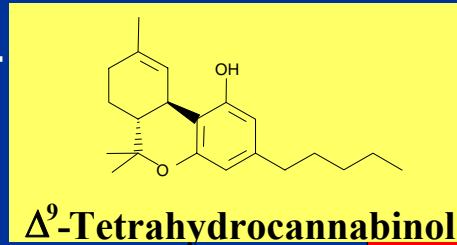
ЭКС - физиологическая система,  
которая играет ключевую роль  
в метаболизме липидов, глюкозы, и жировой ткани.

*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  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола, активного компонента *Cannabis sativa*<sup>1</sup>

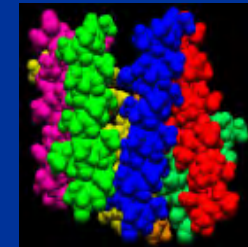
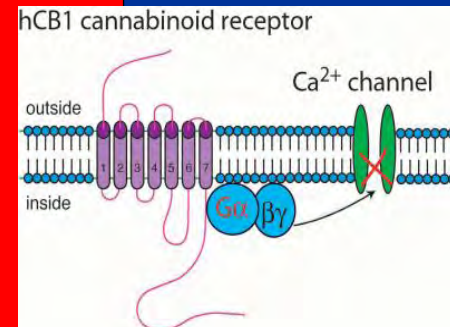
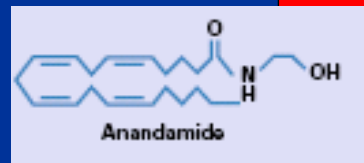


**1990** – Клонирован G-протеин крысы связанный с CB<sub>1</sub> рецептором<sup>3</sup>

**1988** – Открытие высокоаффинных участков связывания каннабиноидов в мозге крыс<sup>2</sup>

**1991** – Клонирование CB<sub>1</sub> рецептора человека

**1992** – Открытие анандамида, первого эндогенного каннабиоида



**1994** – Первый селективный блокатор CB<sub>1</sub> рецептора римоабант.

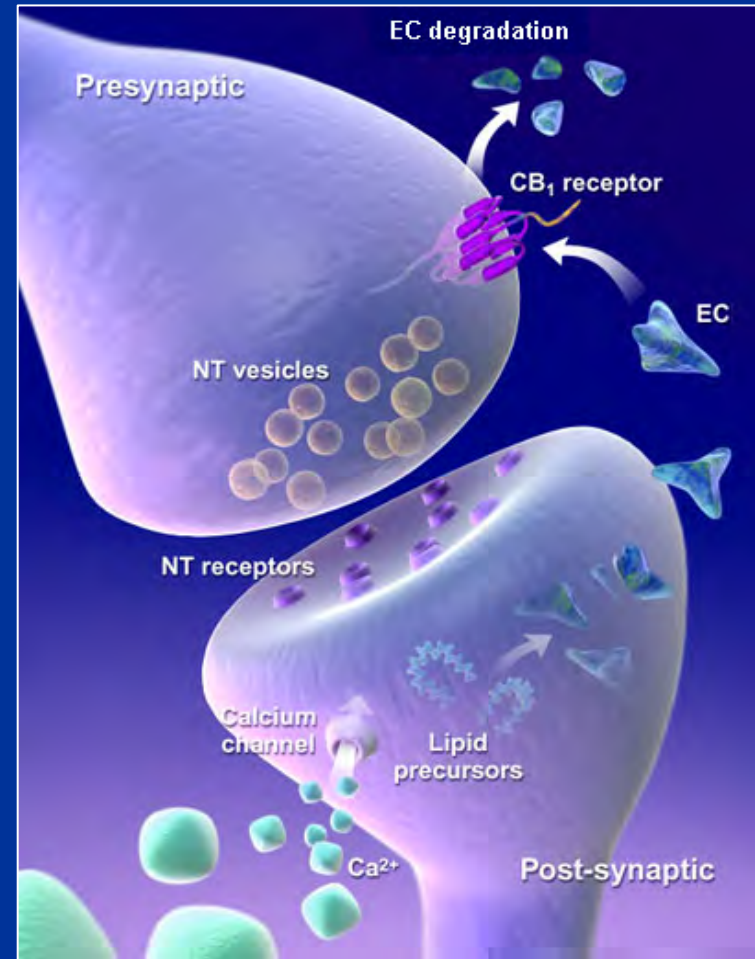
**1993** – Клонирование периферического CB<sub>2</sub> рецептора

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

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 CB<sub>1</sub> рецепторы пресинаптически и немедленно разрушаются.
  - Ингибируют освобождение нейротрансмиттеров (НТ).
- CB<sub>1</sub> 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 гипоталамусе<sup>1</sup>
- Устранение СВ<sub>1</sub>-рецептора или антагонизм к нему ослабляют поведение, направленное на добывание пищи у голодающих животных<sup>2</sup>
- Инъекция эндоканнабиноидов в вентромедиальное ядро гипоталамуса или в nucleus accumbens стимулирует потребление пищи насытившимися (!) животными.

Это блокируется ингибитором СВ<sub>1</sub> 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  
↑↑ Appetit

Nucleus accumbens  
↑↑ Мотивация есть/курить

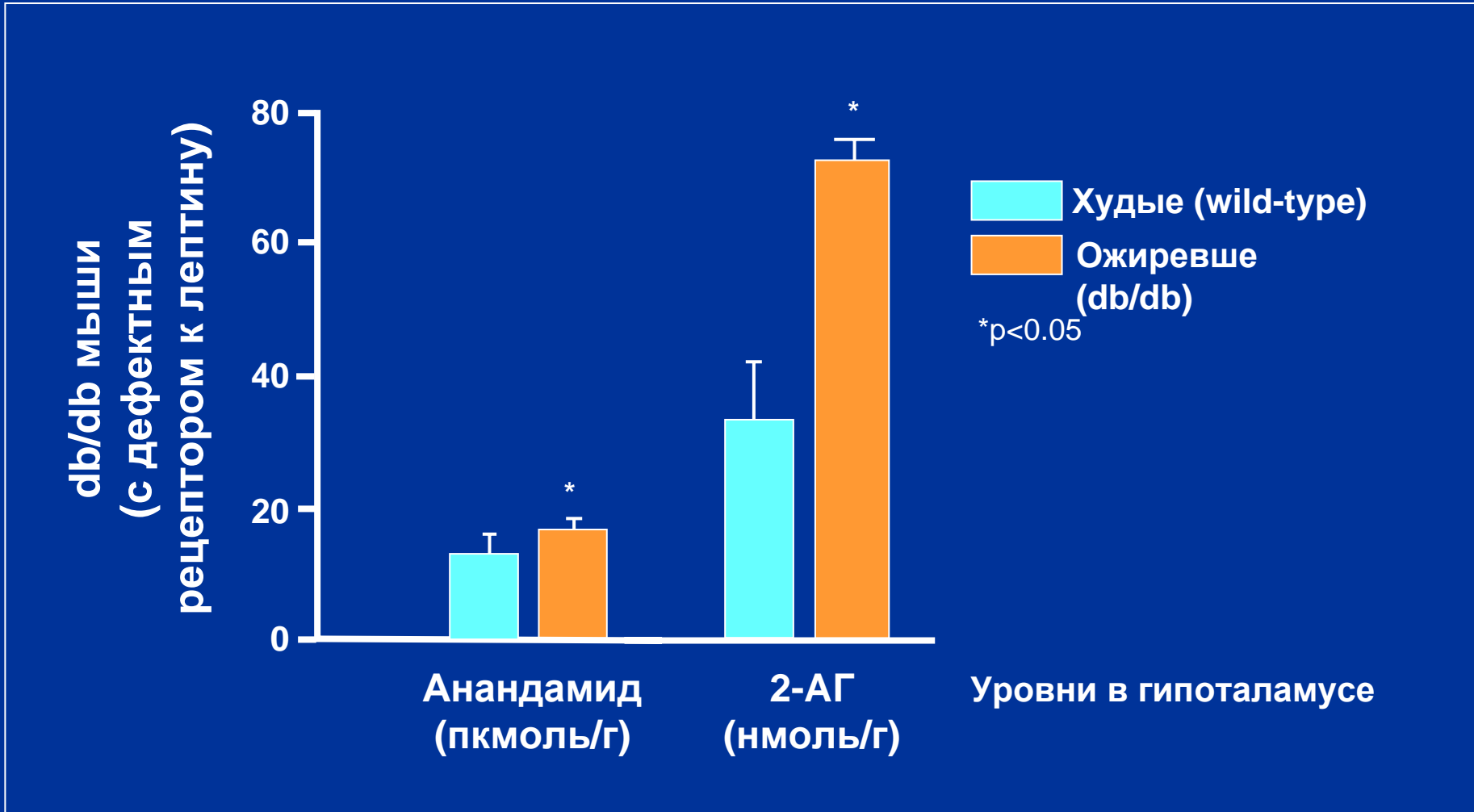
Адиipoциты  
↑↑ Накопление жира

Увеличенное потребление пищи,  
поступление энергии

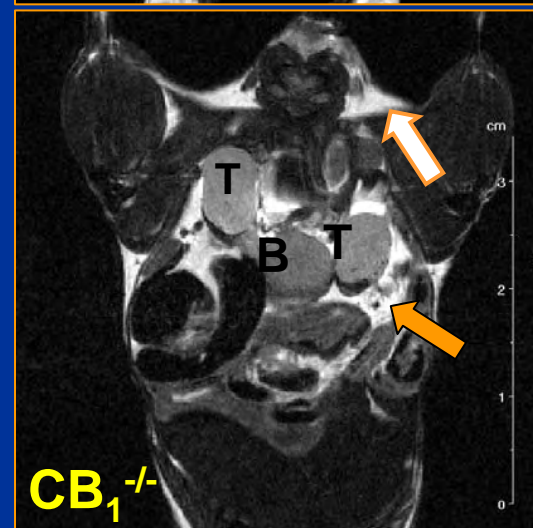
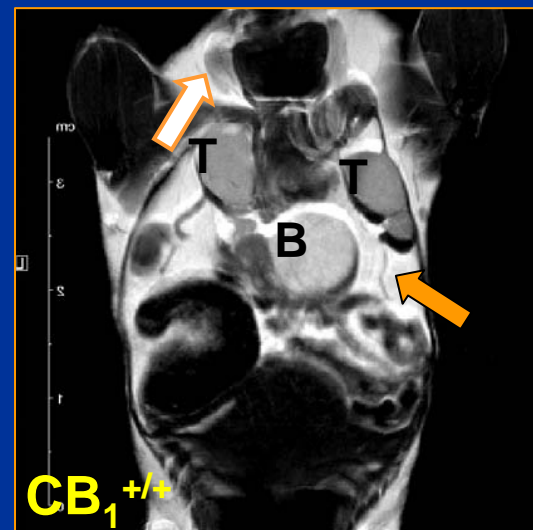
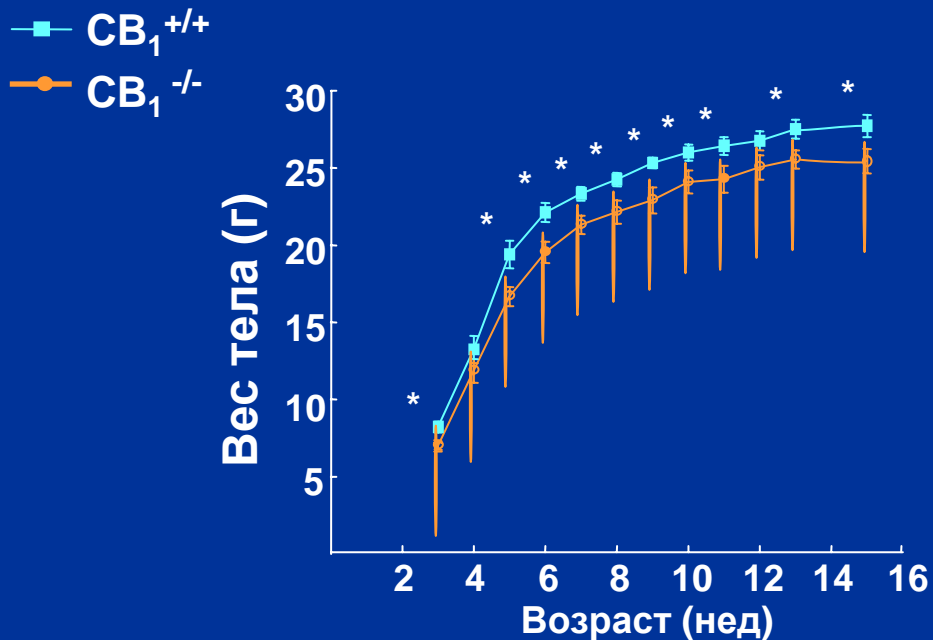
Зависимость от табака

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

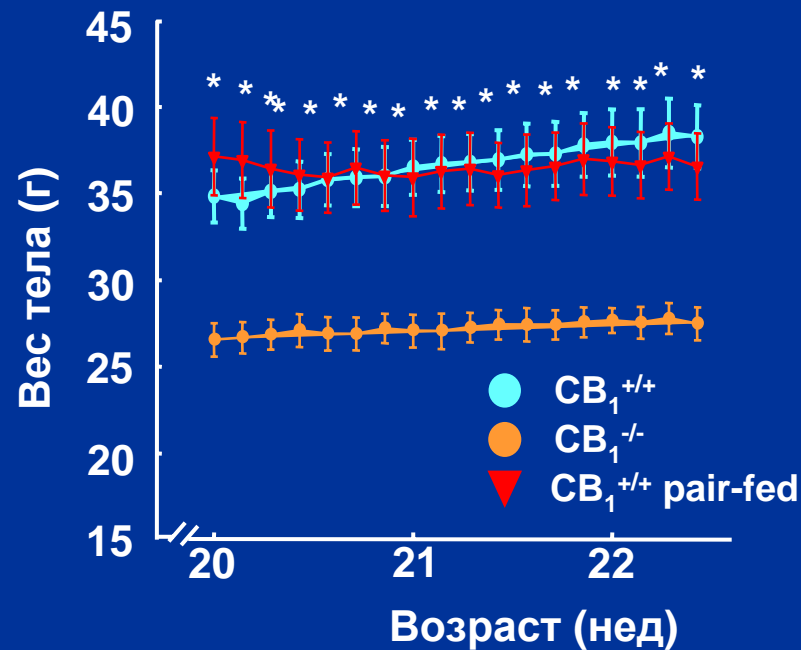
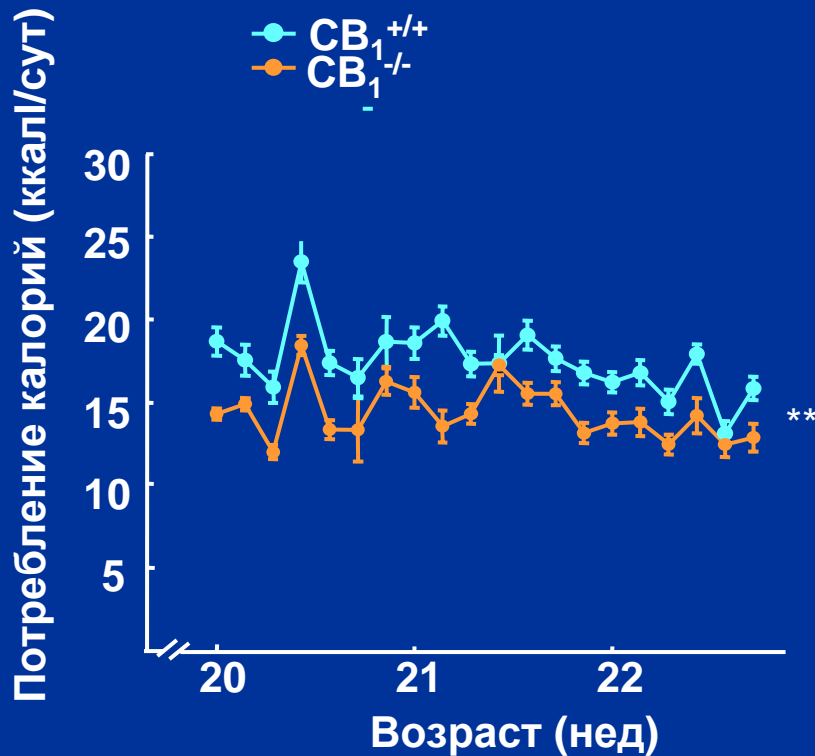
# У ожиревших мышей-гиперфагов ЭКС чрезмерно активна У них повышены уровни каннабиноидов в гипоталамусе.



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



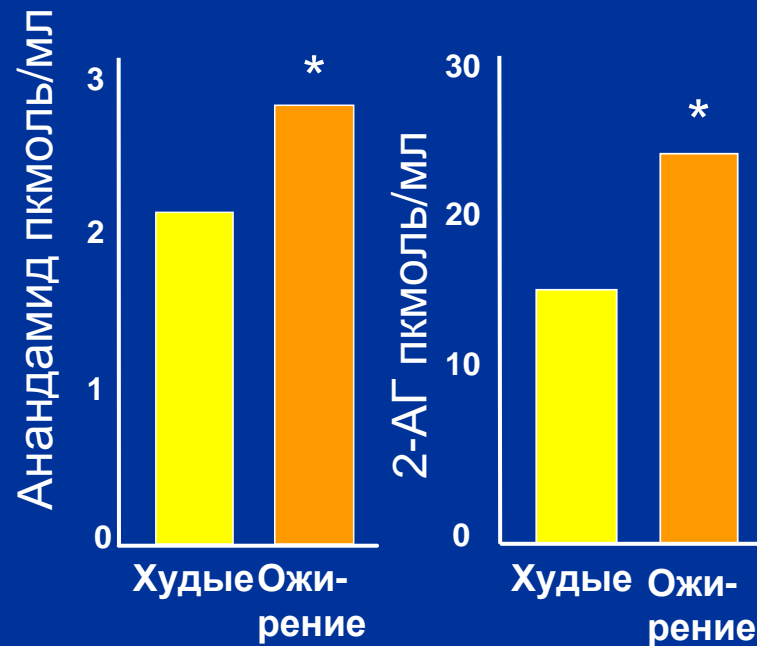
# Взрослые $CB_1^{-/-}$ мыши имеют меньший вес из-за меньшего потребления пищи и метаболических изменений



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

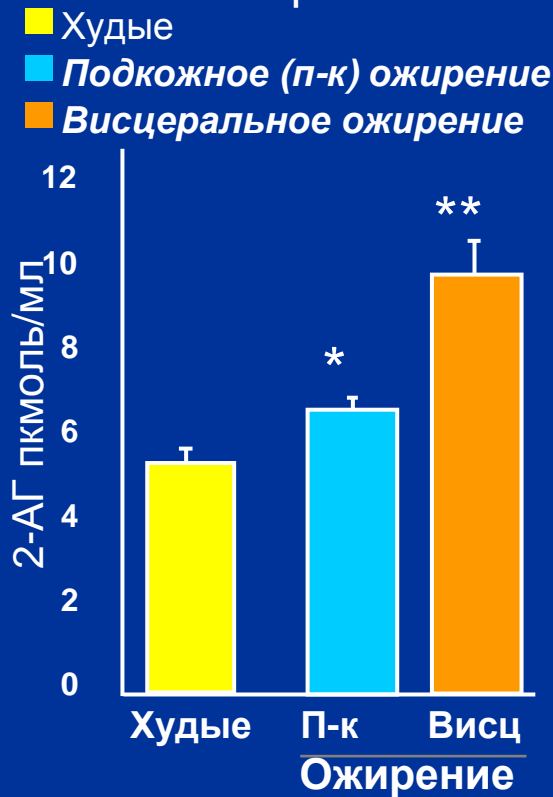
# Эндоканнабиноидная система чрезмерно активирована у людей с ожирением и диабетом 2-го типа

Уровни эндоканнабиноидов (ЭК) выше у женщин с ожирением



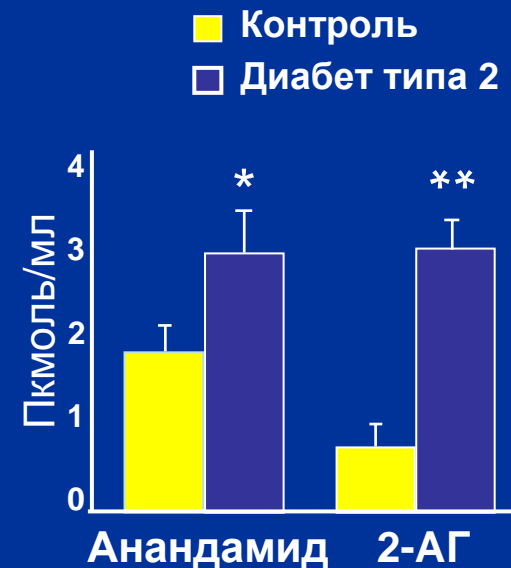
Engeli S, et al. *Diabetes* 2005; 54:2838–2843

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



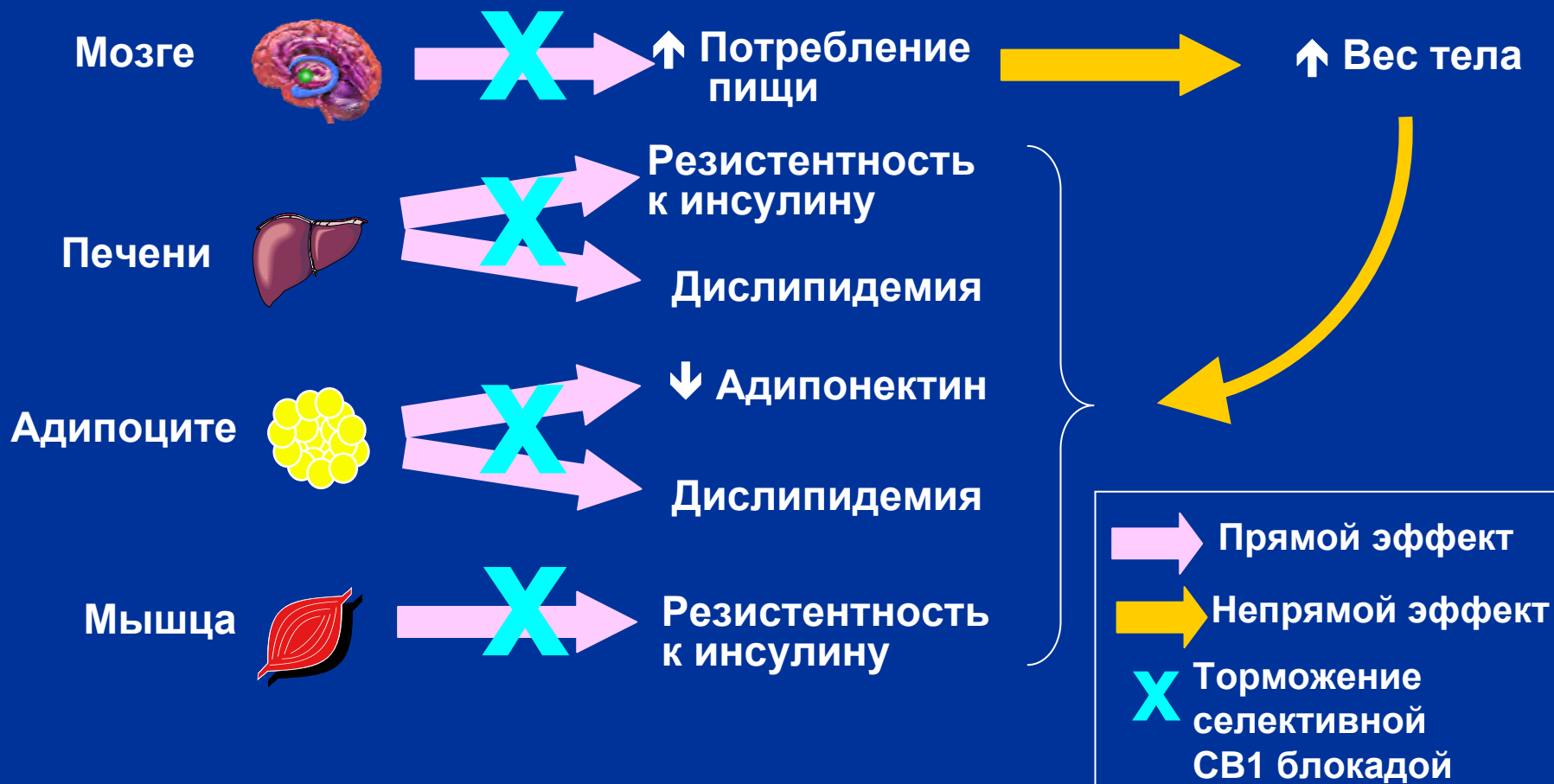
СЖК: свободные жирные кислоты  
 ПТЭХ: протеин, переносящий эфиры ХС

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  $\text{CB}_1$  рецептора  
может подействовать на основную причину  
множественных кардиометаболических  
факторов риска

# Селективная СВ<sub>1</sub> блокада потенциально способна влиять на множественные кардиометаболические факторы риска

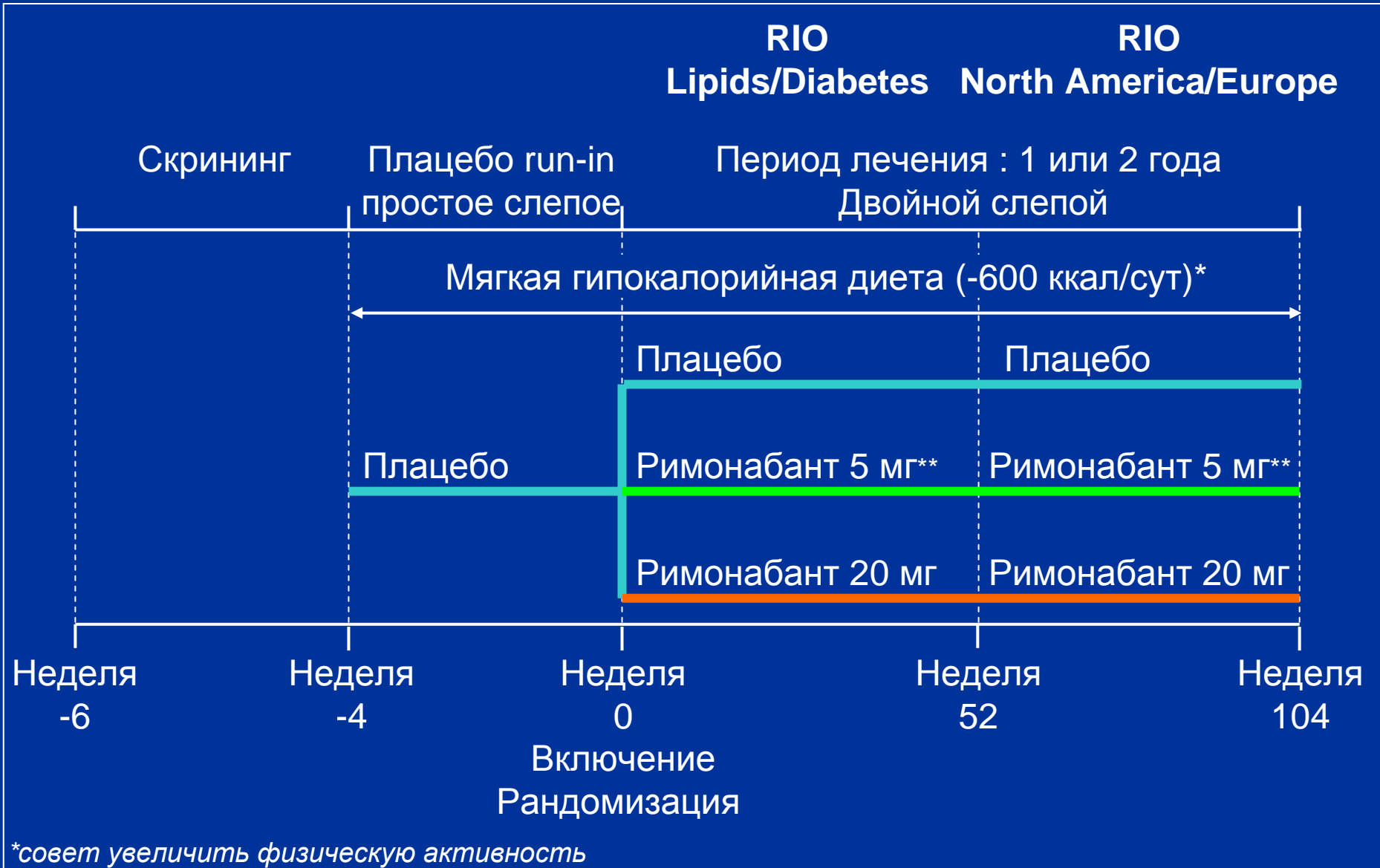
Чрезмерная активность ЭКС в:



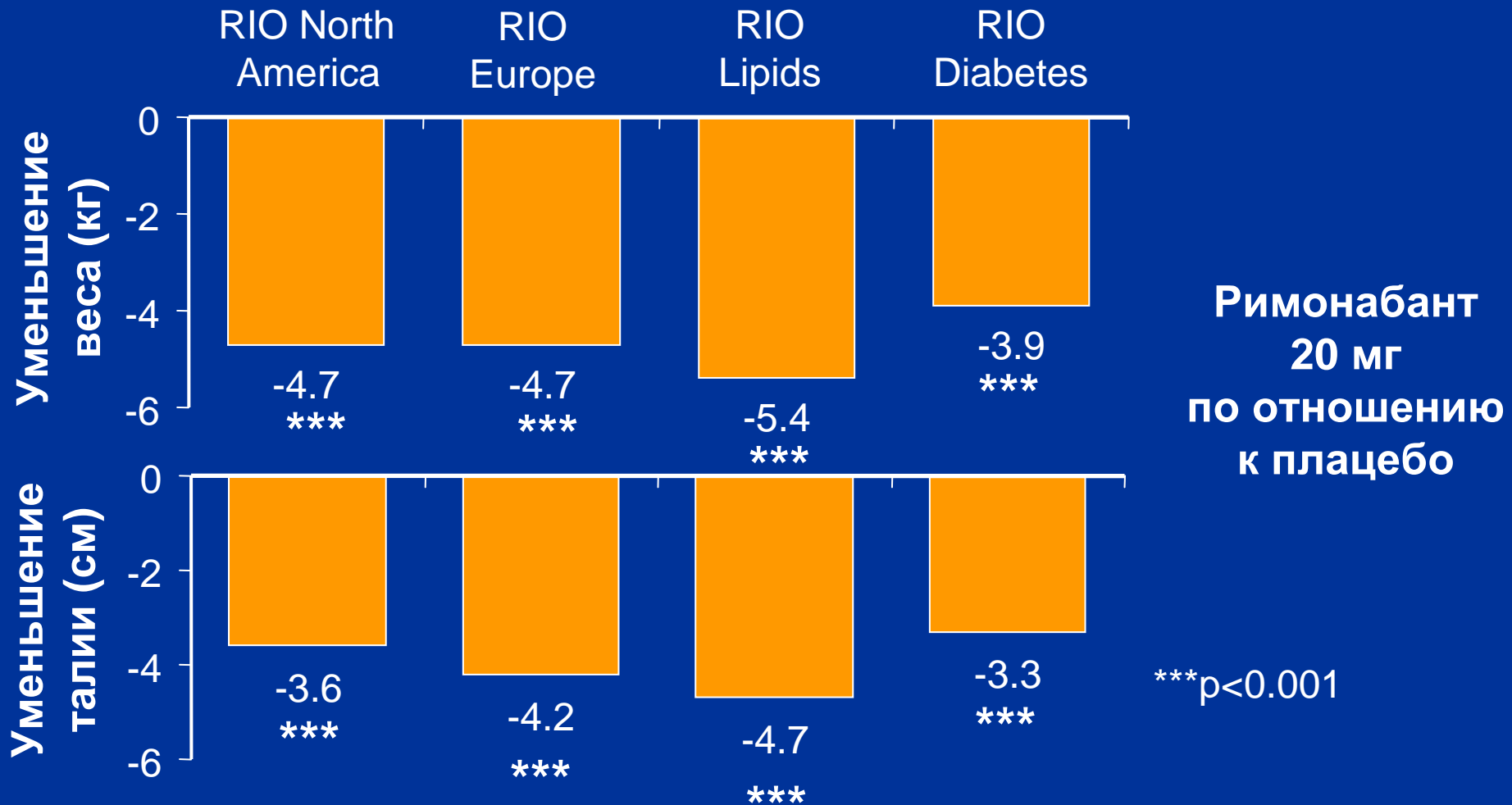
# Римонабант при избыточном весе/ожирении: клинические испытания

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 сульфаниламидом)	1045	1 год

# Исследования RIO: схема выполнения (дизайн)



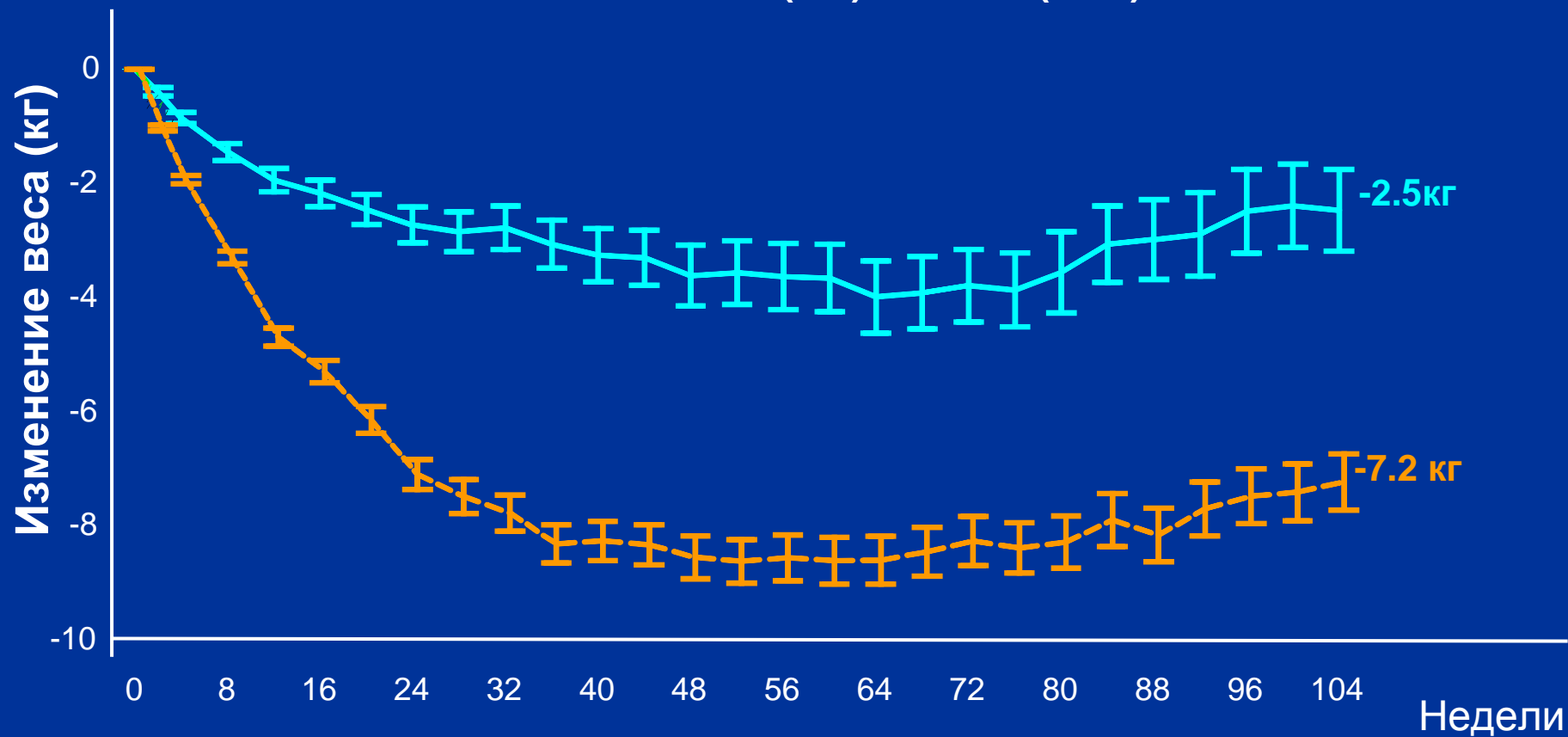
# Уменьшение веса и окружности талии в испытаниях программы RIO



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

(Среднее  $\pm$  SEM)

Исходный вес (SD) 101.0 (19.8)

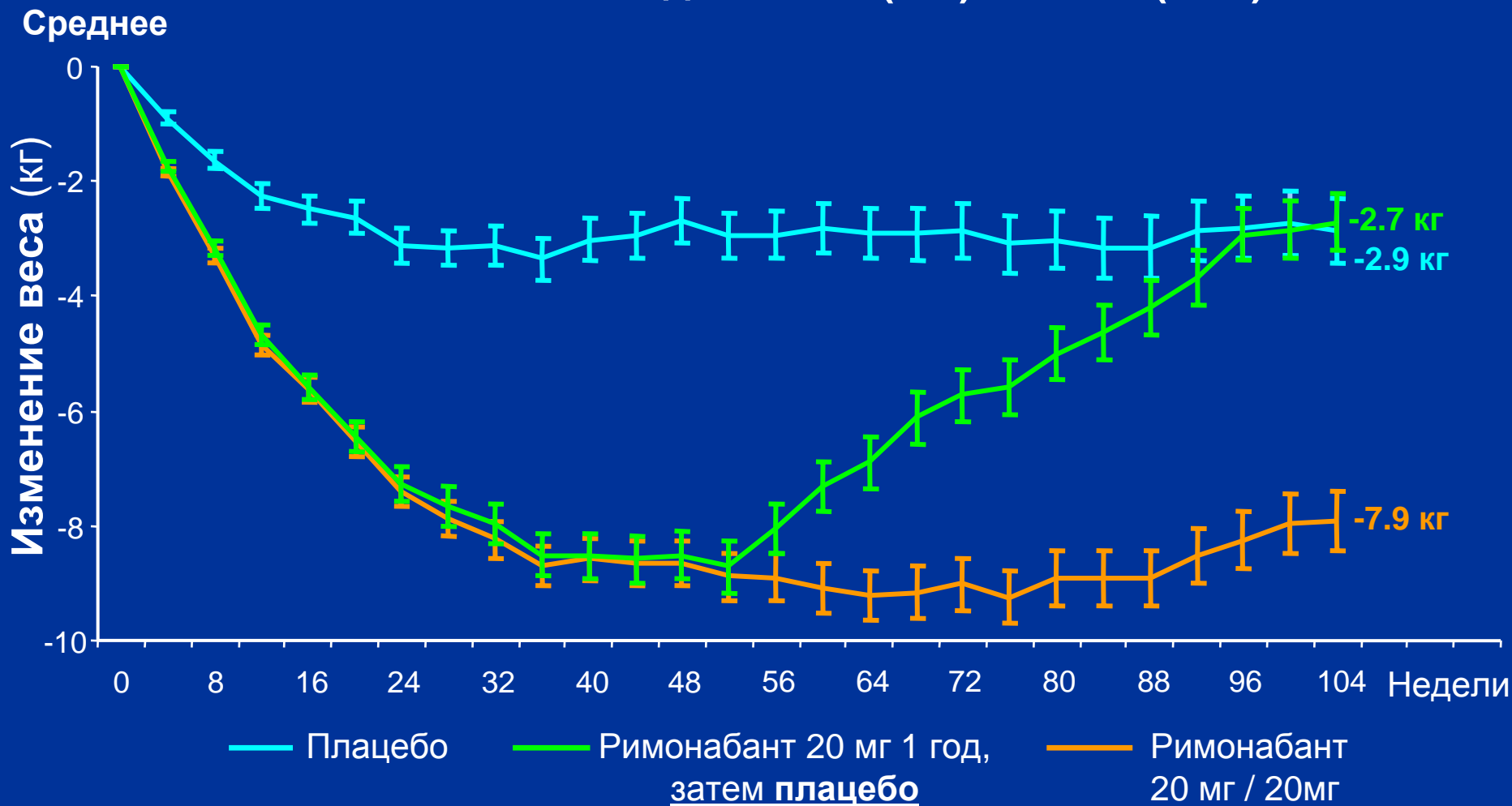


Различие между группами, среднее (SEM)

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

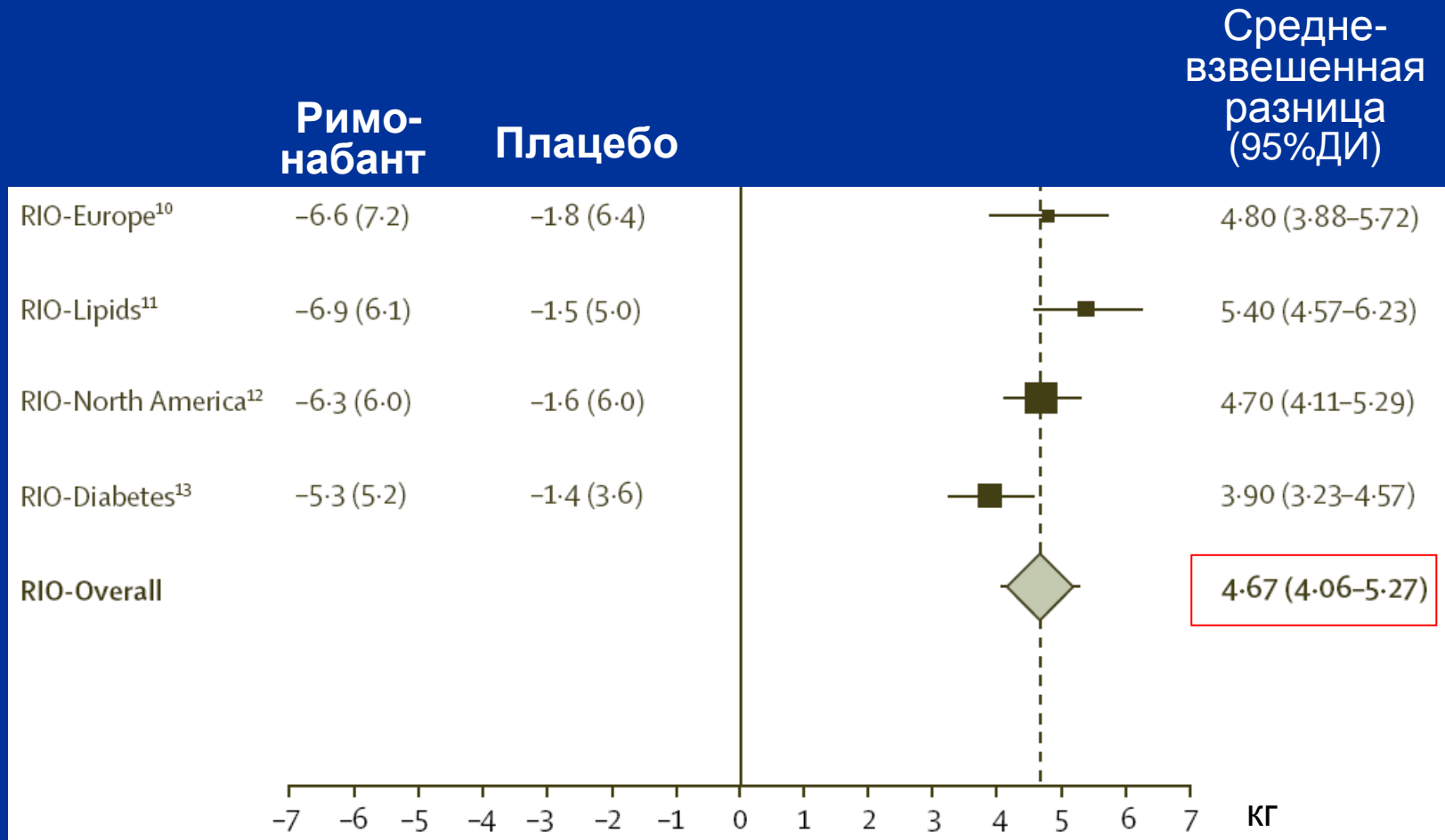
Исходный вес (СО) 103.7 кг (21.1)



# Эффективность римоабанта у пациентов с избыточным весом. Метаанализ.

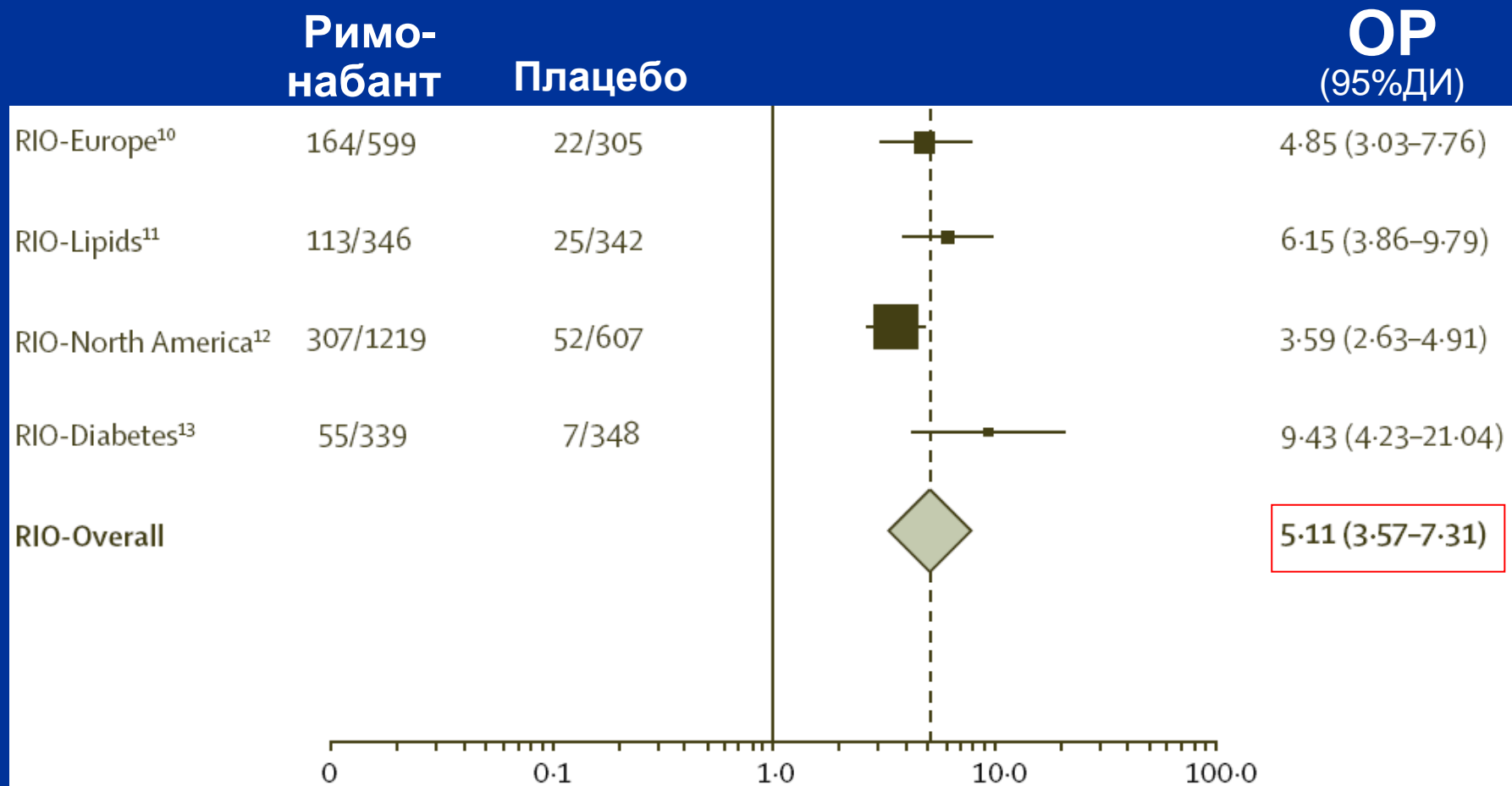
## Изменения веса (средние, кг)

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**

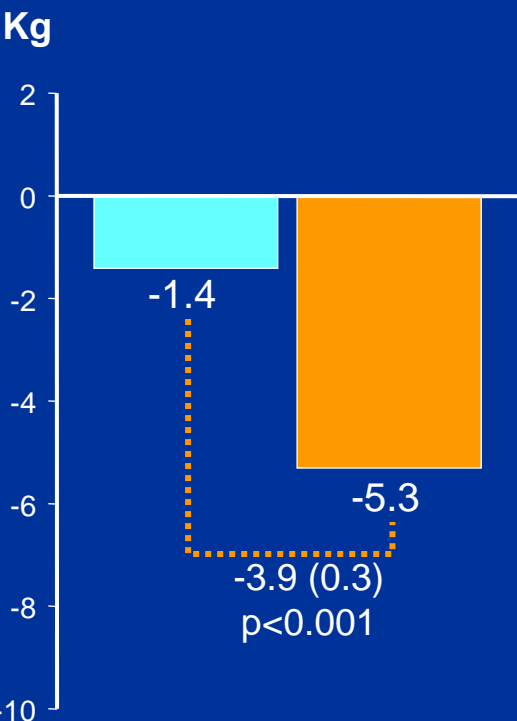


**ОР потерять 10% веса за год (к плацебо)**

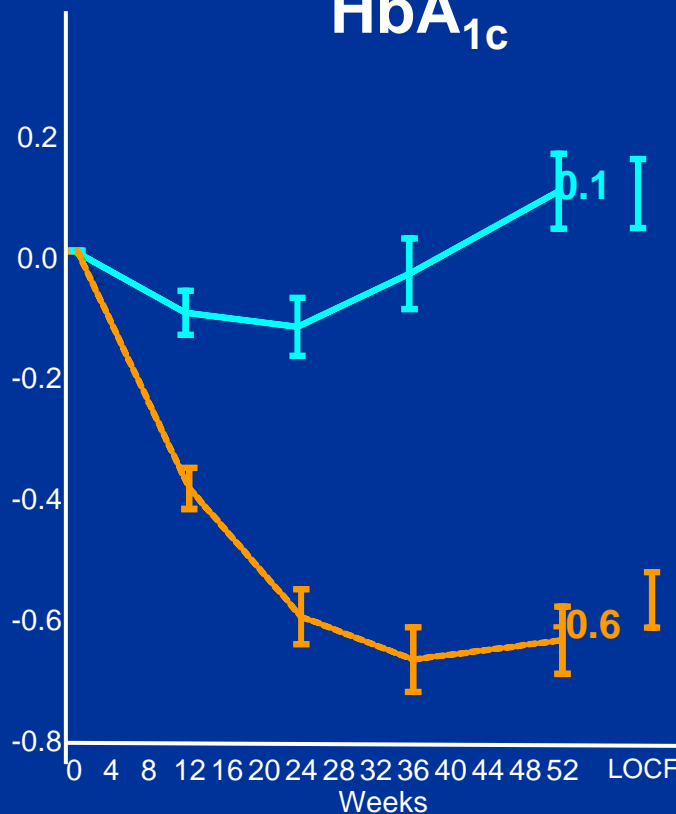
# RIO Diabetes: изменения от исходного веса, HbA<sub>1c</sub>, и глюкозы натощак

Исходные средние (SD)

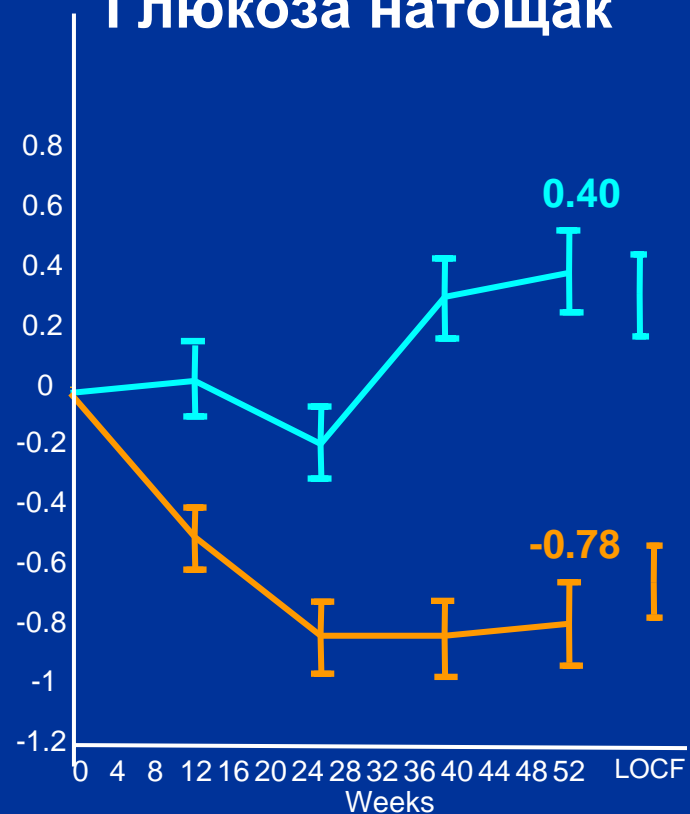
96.3 (14.7) кг  
Вес



7.3 (0.9)%  
HbA<sub>1c</sub>



8.3 (2.1) ммол/л  
Глюкоза натощак



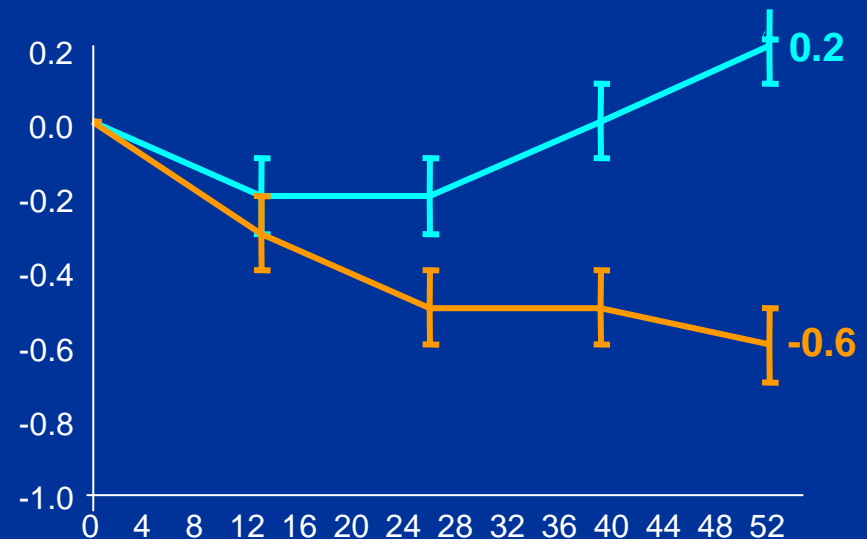
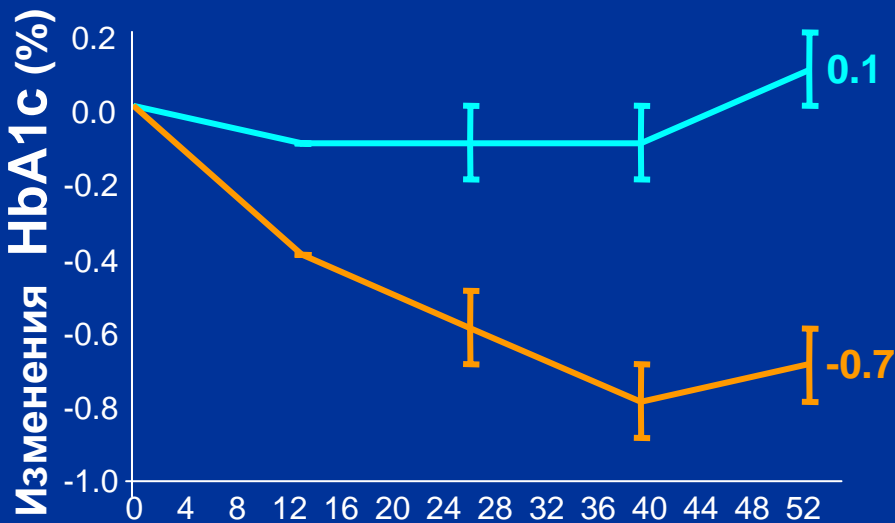
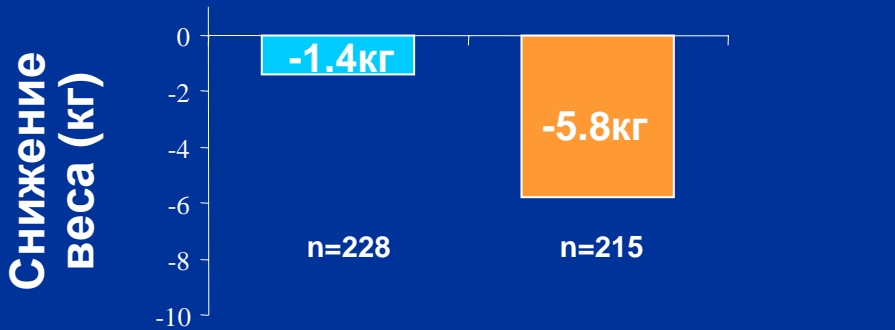
— Плацебо  
— Римонабант

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<sub>1c</sub> (%)

Метформин (n=678)

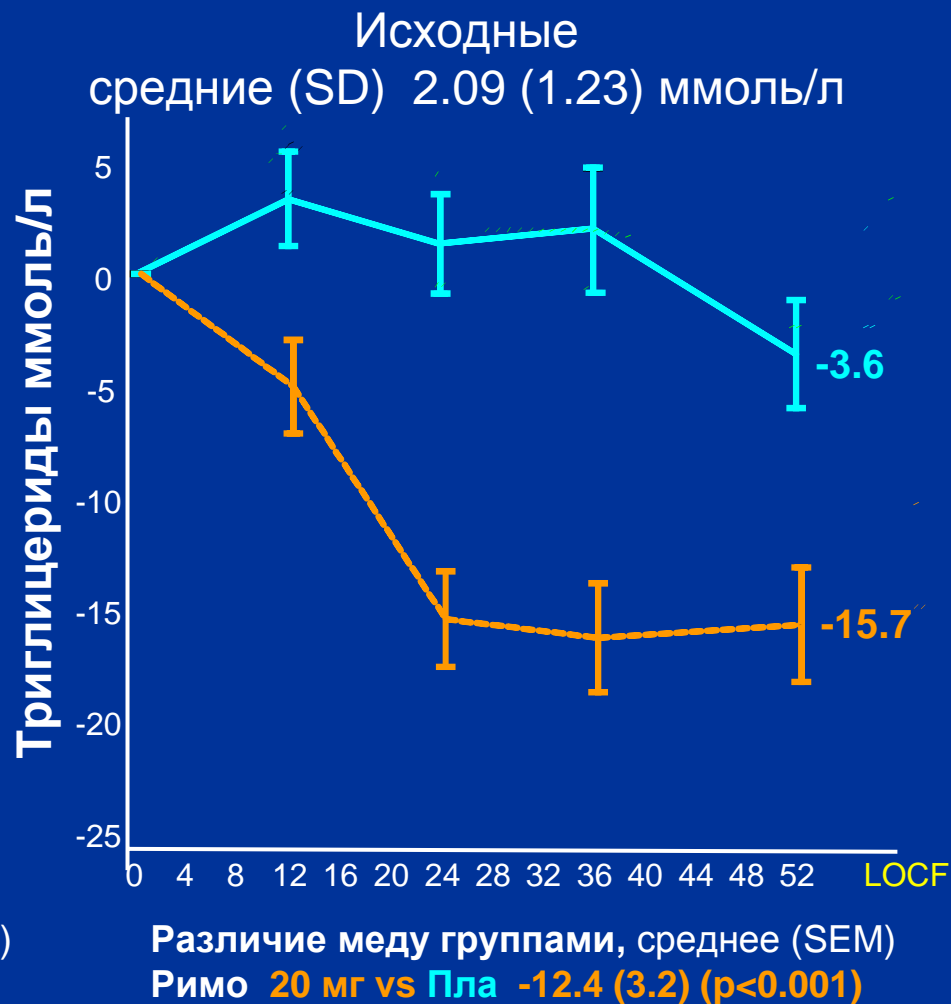
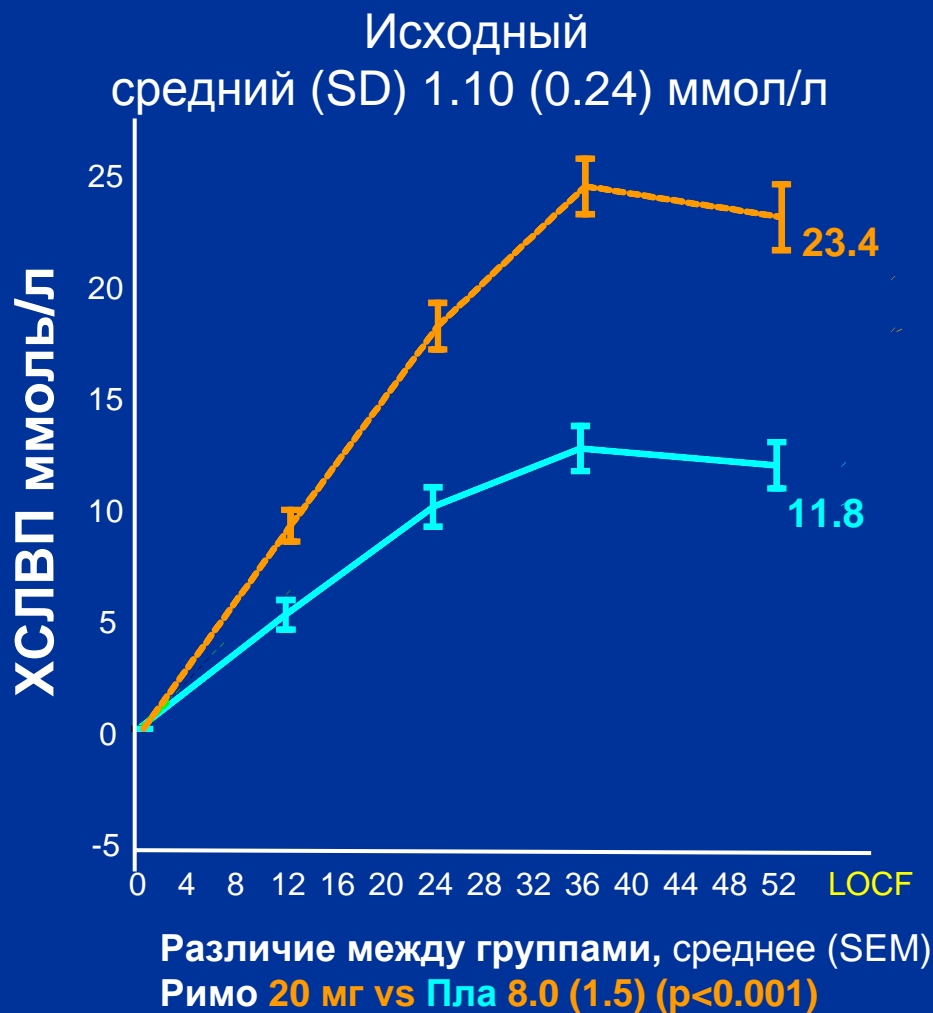
Сульфаниламочевина (n=367)



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

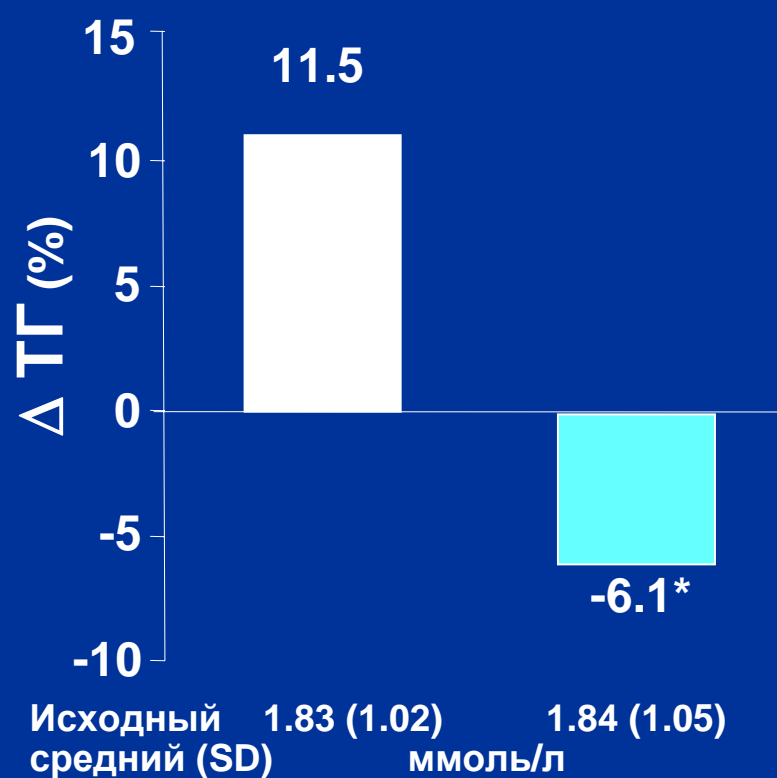
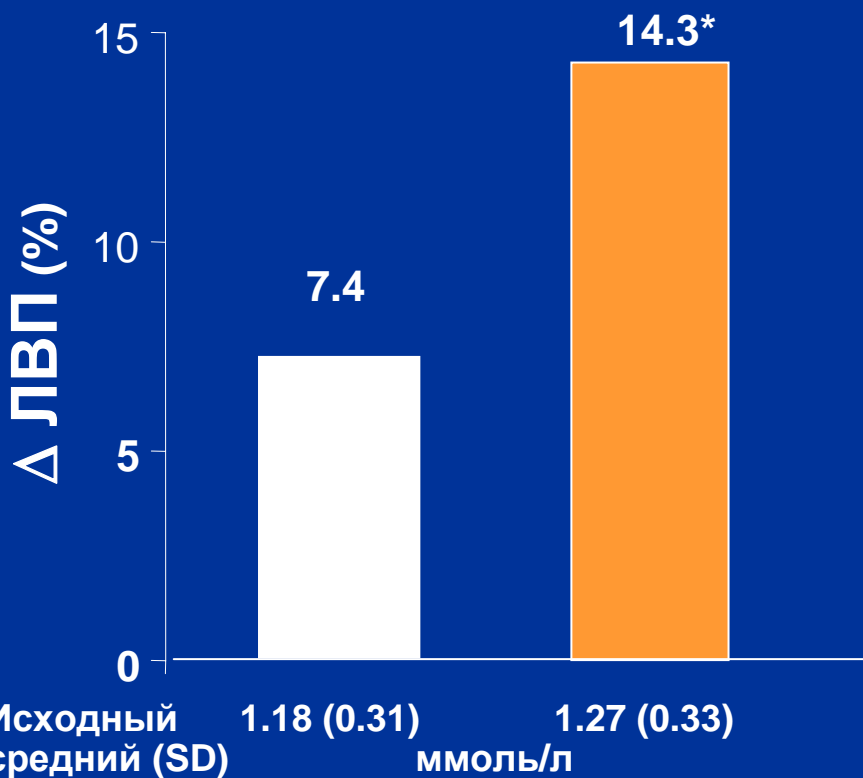
Различие между группами, среднее (SEM)  
 Римо 20 мг vs Пла -0.7 (0.1) (p<0.001)

# 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

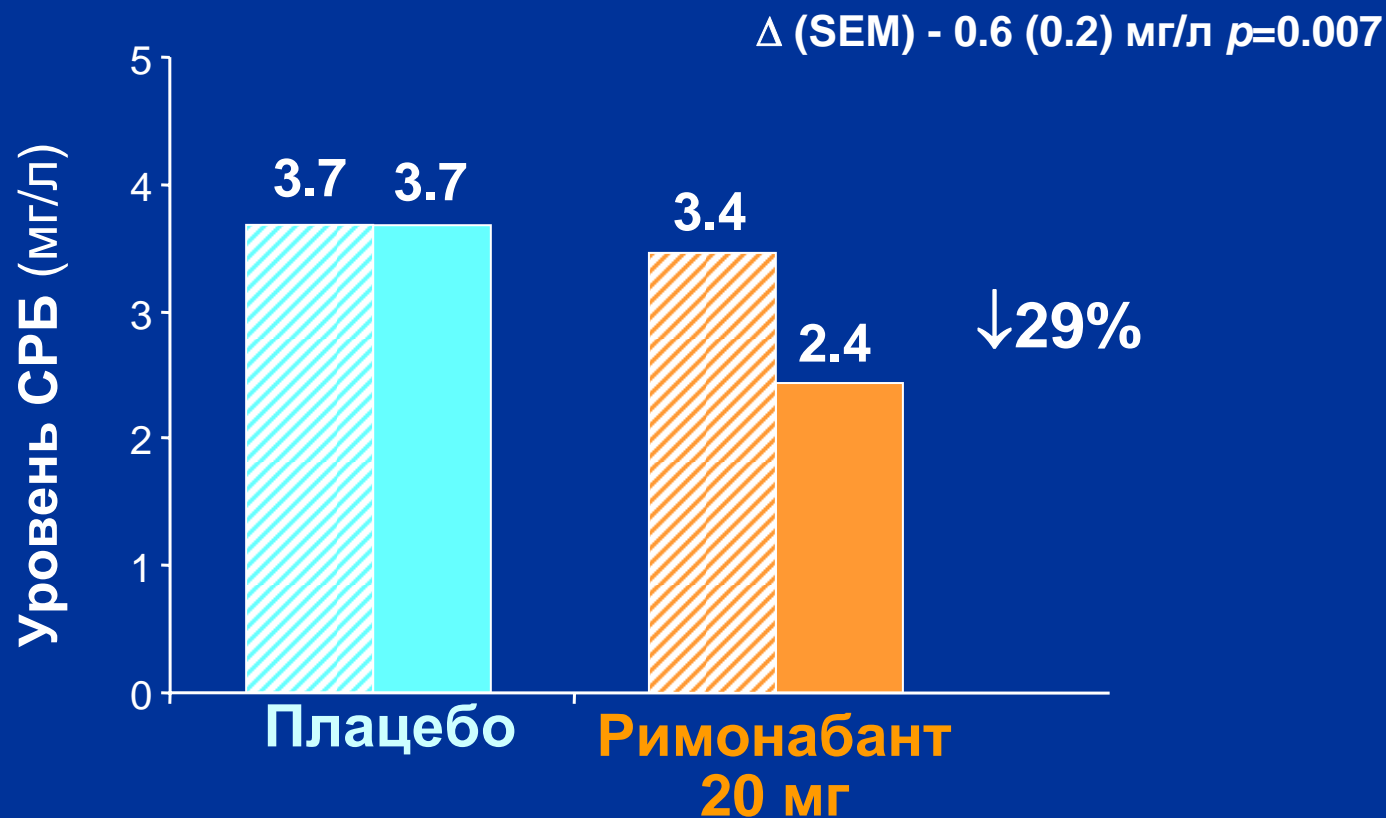


■ Плацебо  
■ Римонабант 20 мг \*P<0.001 vs плацебо

■ Плацебо  
■ Римонабант 20 мг

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

исходно 1 год



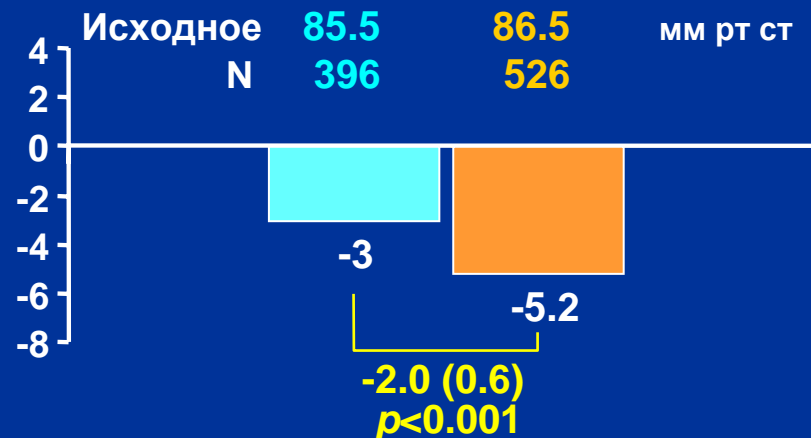
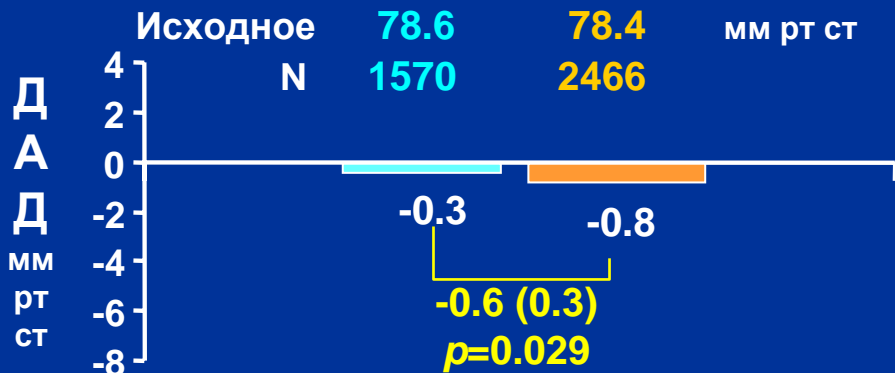
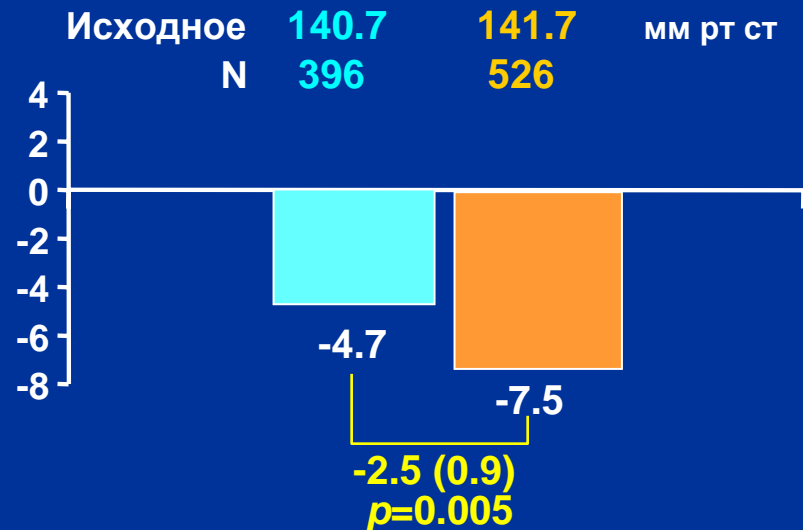
# Объединение испытаний RIO: изменение АД за 1 год

■ 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<sub>1c</sub> и потеря веса у больных диабетом 2 типа с избыточным весом
- Примерно половина улучшения ХСЛВП , ТГ, HbA<sub>1c</sub>, 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.

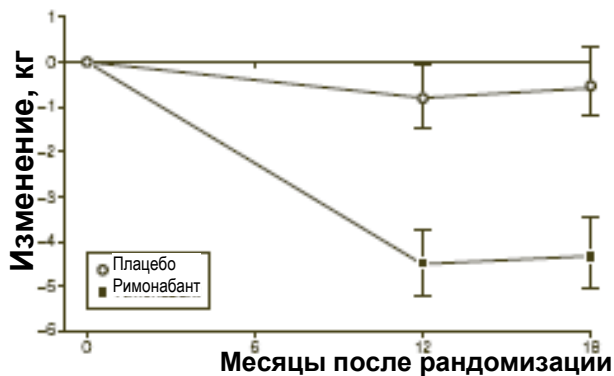
Рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое испытание, сравнивающее римонабант с плацебо у 839 пациентов.

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

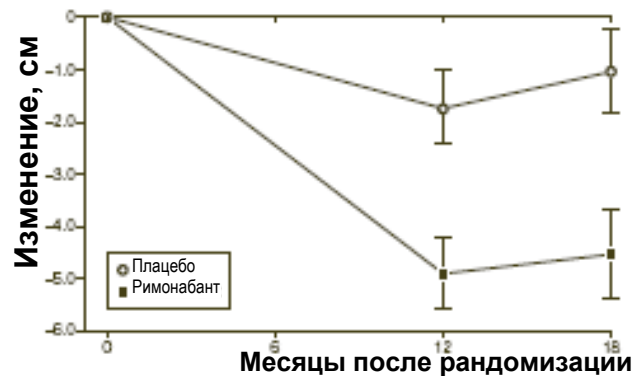
Длительность 18 месяцев.

# Влияние римоабанта на вес тела, окружность талии, уровни ХСЛВП, триглицеридов, инсулина натощак, и гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>)

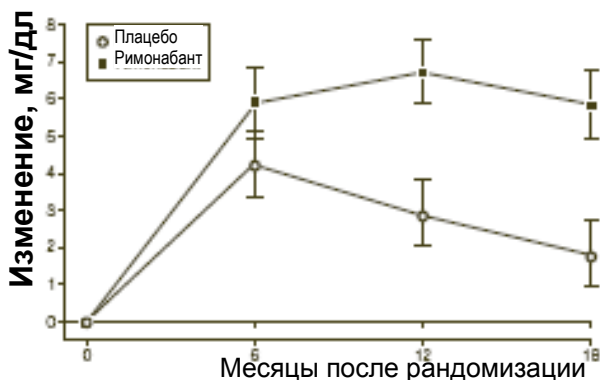
Вес тела



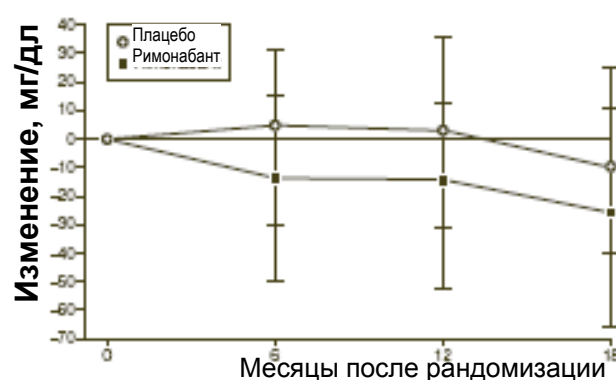
Окружность талии



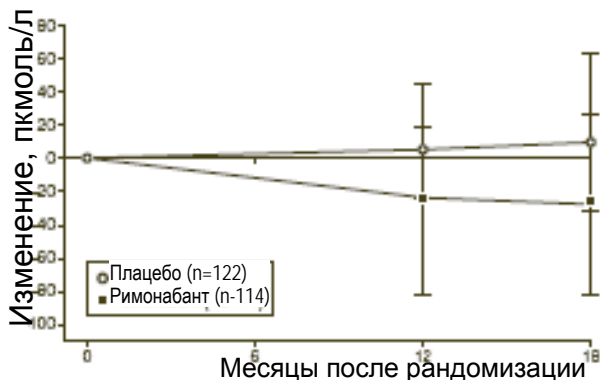
ХСЛВП



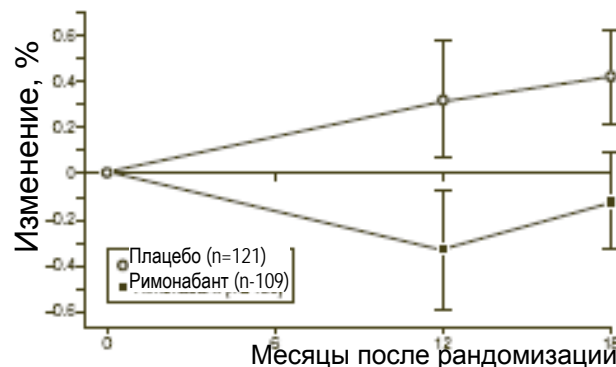
Триглицериды



Инсулин натощак (больные диабетом)



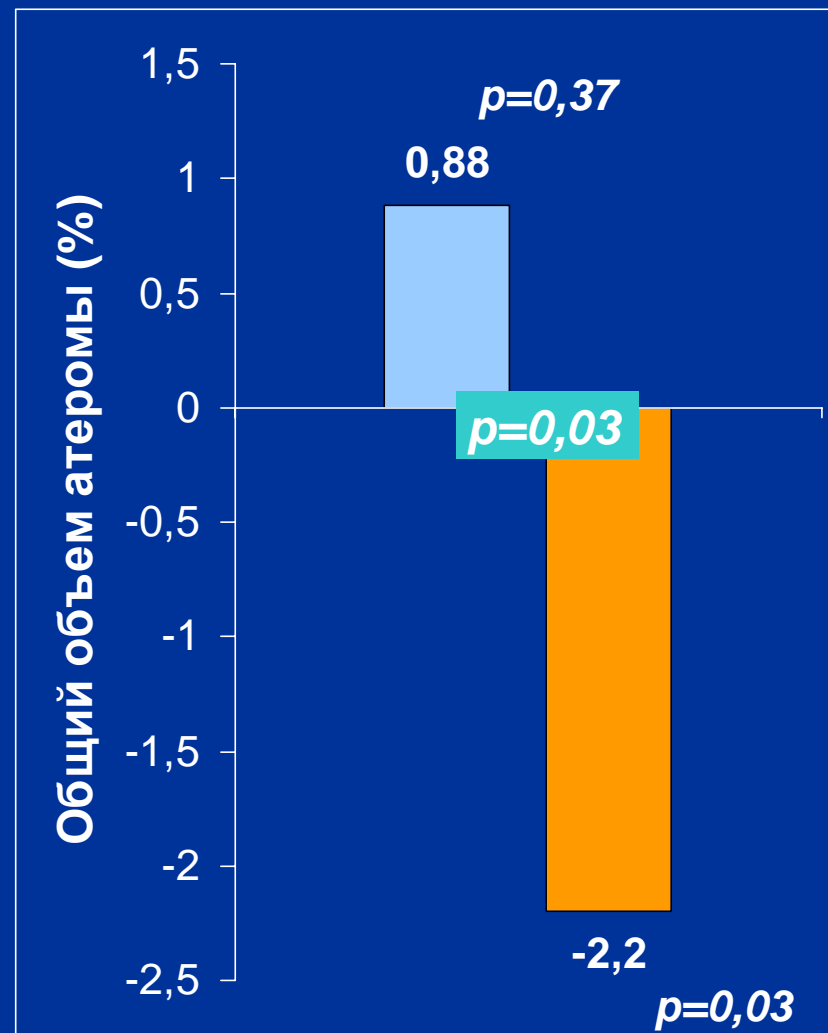
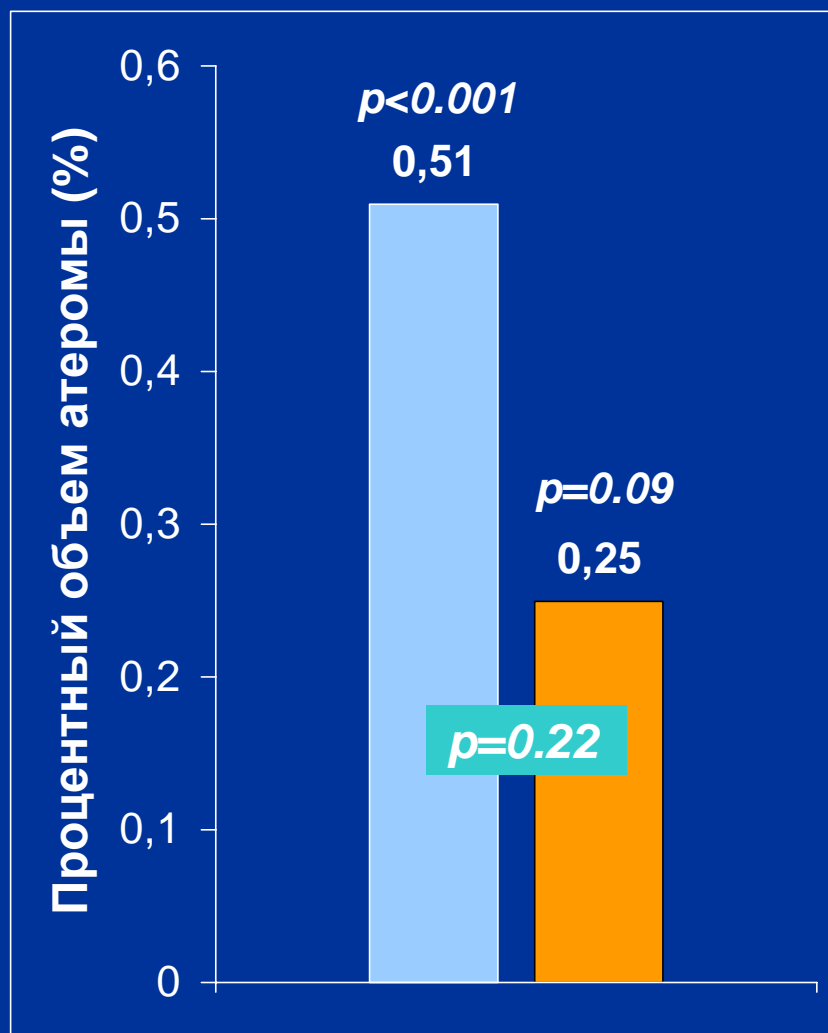
HbA<sub>1c</sub> (больные диабетом)



# 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

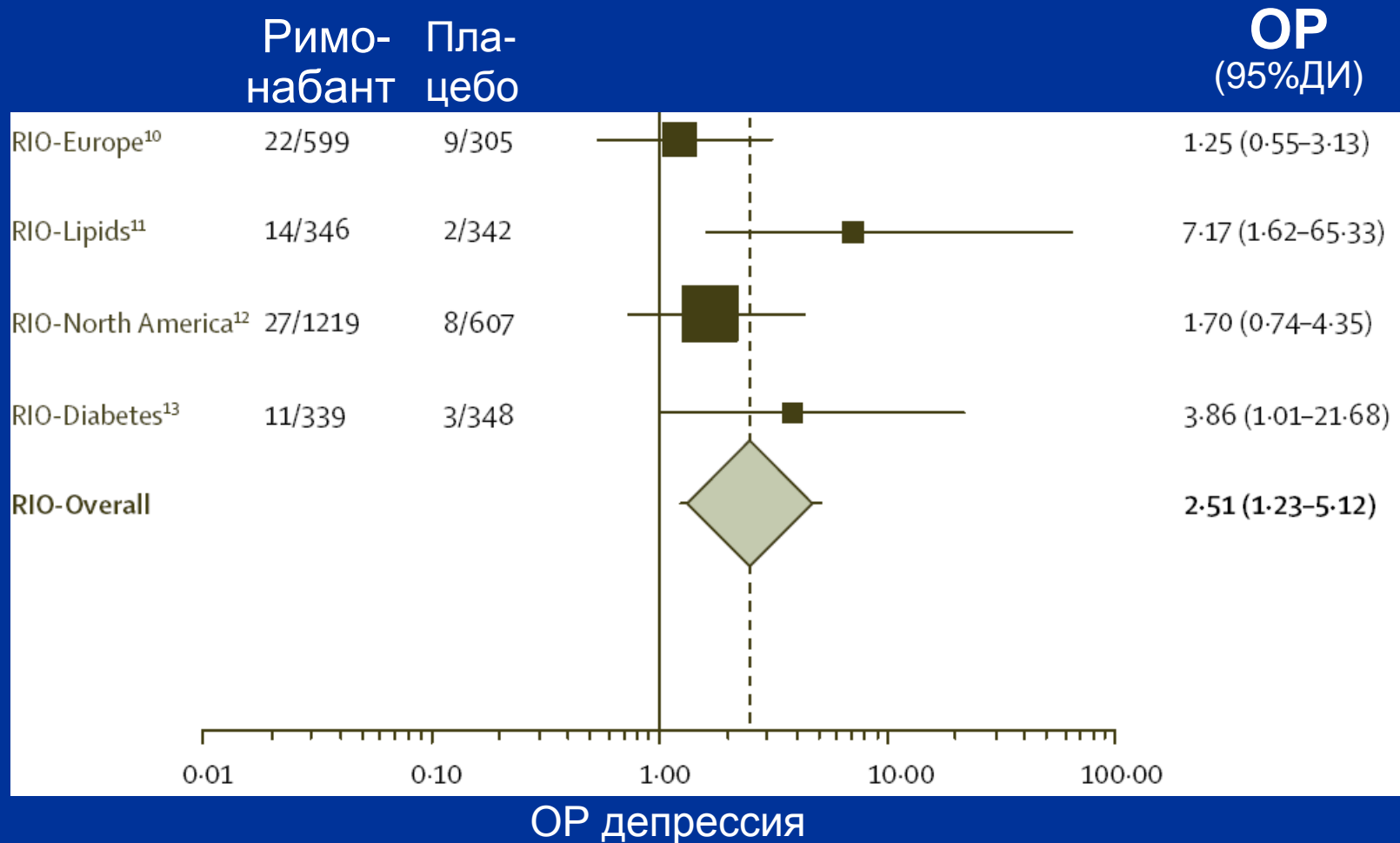
	Очень частые («очень обычные») (≥10%)	Обычные (частые – common) (≥1%, <10%)	Нечастые (не обычные – uncommon) (≥0.1, <1%)	Редкие (≥0.01%, <0.1%)
Психи- атри- ческие рас- строй- ства		Депрессивные расстройства. Нарушения настроения с депрессивными симптомами. Тревога. Раздражительность. Нервозность. Расстройства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

# Программа Rio:

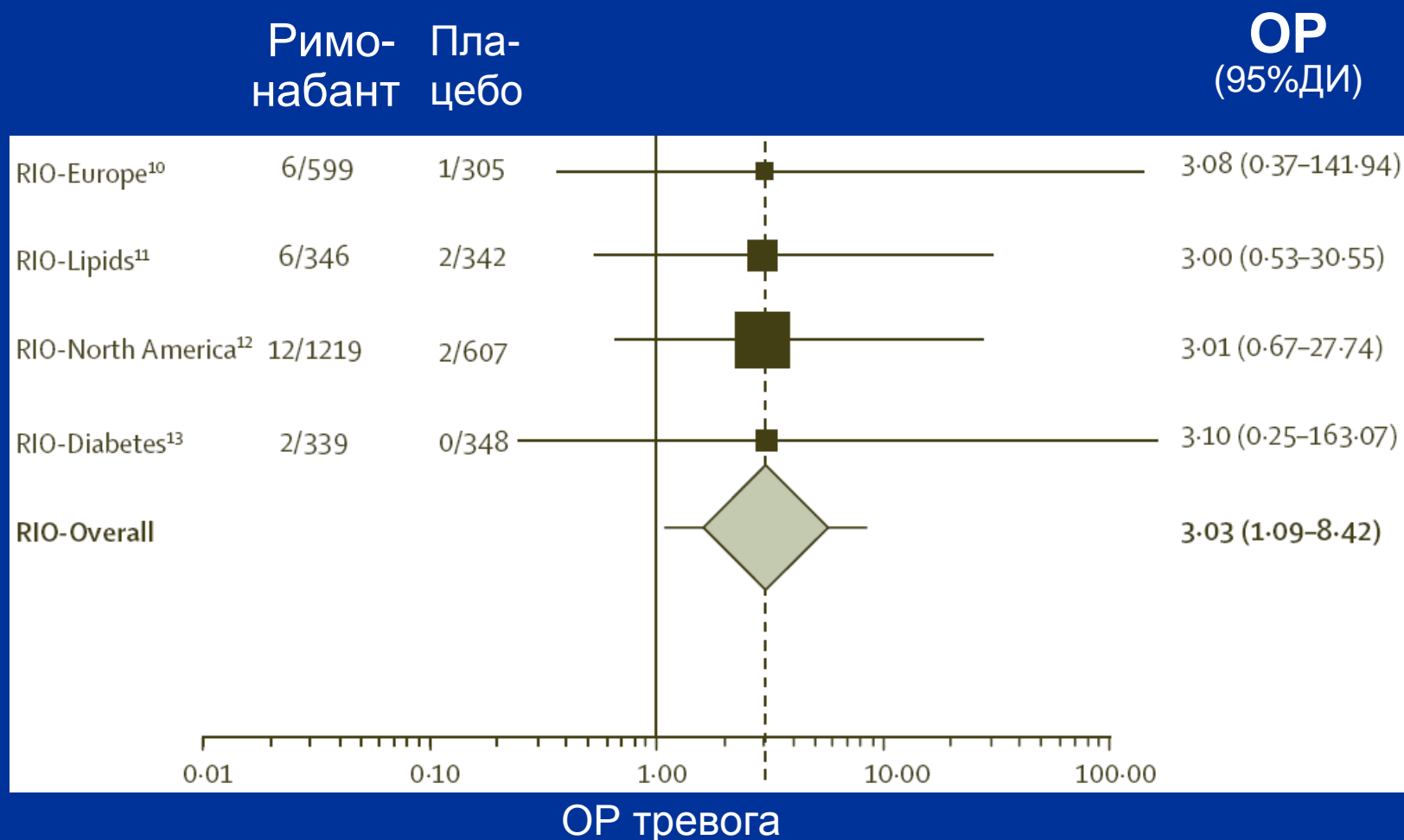
## Оценки выраженности депрессии по шкале HAD.

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

# 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
<b>Тяжелые психиатрические расстройства*</b>	<b>3.8%</b>	<b>4.7%</b>	<b>0.52</b>

\* 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
<b>CRESCENDO</b>	<b>Уменьшение риска основных сердечнососудистых событий у пациентов с абдоминальным ожирением с кластером факторов риска</b>	<b>8269/17000</b>
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	<b>Предупреждение диабета типа 2 у пациентов с предиабетическим статусом</b>	2397
RIO ASIA	Снижающее вес действие и безопасность у пациентов с ожирением с сопутствующими заболеваниями и без них	642
	<b>Всего</b>	<b>14200</b>