

Endokannabinoidsüsteemi CB₁ retseptori blokaator rimonabant – uus võimalus metaboolse sündroomi ravis

Väino Sinisalu – TÜ Kliinikumi närvikliinik

endogeenne kannabinoidsüsteem, metaboolne sündroom, endokannabinoidsüsteemi CB₁ retseptorid, rimonabant

Endogeenne endokannabinoidsüsteem (EC) reguleerib organismi energia homeostaasi, rasva ladestumist ning glükoosi ja lipiidide ainevahetust. Selle süsteemi üleaktivsiooni korral kaasneb liigsöömine, rasvumine, häirub lipiidide ja glükoosi ainevahetus. Need häired – metaboolne sündroom – suurendavad riski haigestuda südame-veresoonkonna haigustesse ja diabeeti. Uut tüüpi ravim rimonabant, blokeerides IEC aktiivsust, on osutunud kliinilistes katsetes metaboolse sündroomi ravis tõhusaks.

Ammu on täheldatud, et mitmed etnilised grupid on kasutanud söögiisu tõstmiseks *Cannabis sativa* ekstrakte, mis sisaldavad kannabinoide. See on stimuleerinud selle taime ekstrakti mitmesuguste komponentide uurimist loomadel ja ka kliinilistes katsetes. Konkreetset *Cannabis sativa*'s sisalduva Δ^9 tetrahydrokannabinooli (THC) toimet on leitud katsealustel söögiisu suurenemist ja seda on kasutatud keha kaalulanguse ravil (1).

Nüüdseks on rohkelt andmeid, et inimeste ja loomade organismis on endogeenne füsioloogiline kannabinoidsüsteem, mis reguleerib energia homeostaasi, rasva ladestumist, samuti glükoosi ja lipiidide ainevahetust nii kesknärvisüsteemis kui ka perifeerselt (1). Selle süsteemi komponentide (ligandide) anandamiidi ja 2-arahidonüülgütserooli toimet rakkudele vahendavad G-proteiini sisaldavad retseptorid CB₁ ja CB₂ (2). Need ligandid toimivad rakumembraani ja inaktiveeruvad kiiresti. CB₁ retseptoreid paikneb hulgaliselt nendes aju piirkondades rakkudes, mis reguleerivad söögi-

isu ja organismi energia bilansi (hüpotalamus, mesolimbiline süsteem). Peale selle on nad esindatud rasvarakkudes: adipotsüütides, skeletilihastes ja maksas (3, 4). CB₂ retseptorid on esindatud immuunsüsteemi rakkudes.

Eksperimentaalsetes uuringutes on näidatud, et endokannabinoidsüsteemi üleaktivsiooni korral, millega kaasneb liigsöömine ja rohke rasva ladestumine, suureneb ka rakkudes CB₁ retseptorite hulk. Sellega häiruvad organismi energia homeostaasi reguleeriva süsteemi tagasiside mehhanismid ning kaasneb hüperfaagia, liigne rasvaladestumine, häirub glükoosi ja rasva ainevahetuse tasakaal.

Pikaajaline liigne toidu manustamine põhjustab EC-süsteemi hüperaktivsiooni ning selle tagajärjel kasvab katseloomade kehakaal, kujuneb düslipideemia ja insuliiniresistentsus. Eksperimentides on samuti näidatud, et CB₁ retseptorite blokeerimine korrigeerib EC-süsteemi hüperaktivsioonist tulenevad ainevahetuslikud muutused (vt tabel 1).

Tabel 1. CB₁ retseptorite blokeerimise mõju ainevahetusele (2–4)

Toime koht	Toime mehhanism	Mõju ainevahetusele
Aju (hüpotalamus, mesolimbiline süsteem)	Väheneb söögiisu	Langeb kehakaal
Abdominaalsed rasvarakud	Suureneb adiponektiini produktsioon; väheneb lipogenees	Normaliseerub lipiidide ainevahetus; väheneb insuliiniresistentsus
Lihased	Suureneb glükoosi tarbimine	Väheneb insuliiniresistentsus
Maks	Väheneb lipogenees; väheneb glükoosi produktsioon	Normaliseerub lipiidide ainevahetus; väheneb insuliiniresistentsus

Katseid välja töötada CB₁ retseptori blokaatorit alustati 1990. aastate algul Prantsusmaal laboratooriumis, mida juhtis dr Gerard de Fur. Neil õnnestus sünteesida spetsiifiline CB₁ retseptori blokaator – rimonabant –, mis katseloomadel vähendas söögiisu ja langetas kehakaalu (5).

Rimonabandi kasutamine mitmetes eksperimentides paljudes laborites maailmas võimaldas saada uusi andmeid EC-süsteemi tähendusest organismi energiabilansi regulatsioonis ning lipiidide ja glükoosi ainevahetuses. Saadi andmeid, et CB₁ retseptorid paiknevad nii ajus kui ka perifeerselt, samuti kinnitust sellele, et EC-süsteemi üleaktiivatsioon põhjustab häireid lipiidide ja glükoosi ainevahetuses ning võib suurendada inimesel kardiovaskulaarse haigestumise riski (6, 7).

Rohkesti oli kogunenud andmeid **metaboolse sündroomi** kohta, mida iseloomustab liigne kehakaal ja rasvumine, eriti abdominaalne rasvumine ning väljendunud häired glükoosi ja lipiidide ainevahetuses, samuti arteriaalne hüpertensioon. Metaboolne sündroom suurendab tõsiselt kardiovaskulaarsetesse haigustesse ning diabeeti haigestumise riski, samuti raskendab juba välja kujunenud südame-veresoonkonna haiguste ning diabeedi kulgu. Katsetulemusi arvestades võis eeldada rimonabandi efektiivsust metaboolse sündroomi ravis inimestel.

Käesoleva kümnendi algul algasid rimonabandi kliinilised uuringud. Praeguseks on rimonabandi kliiniliste uuringute programmis RIO (*rimonabant in obesity*) korraldatud neli kolmanda faasi randomiseeritud, topeltpimedat meetodiga kliinilist uuringut, mis kokku hõlmasid 6600 patsienti ning toimusid ligi 60 keskuses Euroopas ja Põhja-Ameerikas (8–10).

Kõik RIO-programmi uuringud korraldati ühe aasta jooksul eesmärgiga selgitada rimonabandi tõhusust mitmesuguste kardiometaboolsete riskitegurite ravis ülekaalulistel ja rasvunud isikutel. Kõikidele RIO-programmi haaratud patsientidele soovitati kerge hüpokaloorne dieet. Toiduga saadav kalorite hulk ööpäevas oli arvestuslikult 600 kcal väiksem eeldatavast energiatarbest.

RIO-programmi uuringud

RIO-diabetes. Eesmärk: uurida rimonabandi efektiivsust ja ohutust 2. tüüpi diabeediga patsientidel, keda raviti metformiini või sulfonüüluureaga. Meetod: osales 151 keskust 11 maalt, 1045 uurimis-asutus; patsiendid jagati 3 rühma: rimonabant 5 mg, rimonabant 20 mg, platseebo. Vaatlusperiood 1 aasta. Haigete valik: mõlemast soost patsiendid, üle 18 a vanad, 2. tüüpi diabeediga, keda oli ravitud enne uuringut vähemalt aasta vältel metformiini või sulfonüüluureaga, kehamassi indeksiga (KMI) üle 27 kg/m² ja vähem kui 40 kg/m². Jälgiti kehakaalu, glükeemilist tasakaalu, vöö ümbermõõtu, vererõhku, lipiidide ainevahetuse näitajaid ja insuliinitundlikkust. Tulemused: patsientide grupis, keda raviti rimonabandiga annuses 20 mg päevas, ilmnes oluline glükoseeritud hemoglobiini (HbA-1c), vöö ümbermõõdu, kehakaalu ja plasma triglütseriidide sisalduse vähenemine ning HDL-kolesterooli sisalduse suurenemine. Nii süstoolne kui ka diastoolne vererõhk stabiliseerusid normaalsetes väärtustes. Sealjuures esines enam kui 50% juhtudel HbA-1c vähenemine ja HDL-kolesterooli sisalduse suurenemine sõltumatult kehakaalu alanemisest.

RIO-lipid. Osales 1036 üle 18 a vanust ülekaalulist või rasvunud patsienti (KMI >27 kg/m²), kel esines eelnevalt ravimata düslipideemia. Hinnati kehakaalu langust ja vööümbermõõdu, vererõhu, düslipideemia normaliseerumist ning insuliinitundlikkuse muutumist ravitud haigetel. Ravi tulemusena täheldati kõigi kardiometaboolsete riskitegurite paranemist, sealhulgas HDL-kolesterooli hulga suurenemist, triglütseriidide hulga vähenemist. Uurimisalustel vähenes kehakaal ja vööümbermõõt, paranes insuliinitundlikkus. Võrreldes platseebogrupiga üldkolesterooli ja LDL tase veres ei vähenenud.

RIO-North America. Osales 3040 üle 18 a vanust patsienti, kel KMI >30 kg/m² ning kellel ei esinenud hüpertensiooni ega düslipideemiat või kellel oli KMI >27 kg/m², kuid kellel oli hüpertensioon ja düslipideemia. Uurimisalustel hinnati 1 aasta vältel kehakaalu langust, samuti vööümbermõõdu, vererõhu, düslipideemia ja insuliinitundlikkuse

muutusi. Ravi tulemusena täheldati analoogselt RIO-lipid-uuringu andmetega kõigi kardiometaboolsete riskitegurite paranemist: vähenes kehakaal ja vöö ümbermõõt, suurenes HDL-kolesterooli hulk ja vähenes triglütseriidide hulk veres. Paranes insuliinitundlikkus.

RIO-Europe. Osales 1507 üle 18 a vanust patsienti. Haigete valikukriteeriumid, hinnatavad parameetrid ja uuringutulemused olid analoogsed RIO-North America uuringuga.

Kõigis kirjeldatud uuringutes oli lipiidide ainevahetuse normaliseerumine hinnanguliselt vaid pooltel juhtudel seotud ainult kaalu langusega. Seega mõjutab rimonabant lisaks kehakaalu langetamisele otseselt lipiidide ainevahetust ja glükoosi metabolismi.

Kirjeldatud uuringutes talusid patsiendid ravimit kogu raviperioodi vältel hästi. Sagedasemad kõrvalnähud olid iiveldus, kalduvus depressiivsusele, pearinglus ja väsimus. Need kõrvalnähud olid vähe väljendunud ja mööduvad.

Seniste uuringute põhjal võiks rimonabant annuses 20 mg päevas olla efektiivne patsientidel, kel on järgmised riskitegurid (11 – 13):

- 1) kehamassi indeks $>30 \text{ kg/m}^2$
või
- 2) kehamassi indeks $>27 \text{ kg/m}^2$ kuid esinevad teised riskitegurid:
 - a) HDL-kolesterool veres $<1,02 \text{ mmol}$ meestel, $<1,28 \text{ mmol}$ naistel;
 - b) LDL-kolesterool veres $>3,30 \text{ mmol/l}$ kahe või enama täiendava riskiteguri olemasolul või $>4,10 \text{ mmol/l}$ ühe täiendava riskiteguri olemasolul;
- 3) triglütseriidid veres $>1,68 \text{ mmol/l}$;
- 4) suurenenud vööümbermõõt $>101,6$ meestel; $>88,9$ naistel;
- 5) tühja kõhuga plasma veresuhkur $>5,5 \text{ mmol/l}$;

6) arteriaalne vererõhk $>140/90 \text{ mm Hg}$ ($130/80 \text{ mm Hg}$ diabeediga).

Rimonabanti – ravimpreparaati nimetusega Acomplia – toodab firma Sanofi-aventis. Preparaadi on registreerinud Euroopa Ravimiamet kasutamiseks järgmistel näidustustel: täiendav ravim lisaks dieedile ja füüsilise aktiivsuse suurendamisele patsientidele, kes on rasvunud (KMI $>30 \text{ kg/m}^2$) ja ülekaalulistele isikutele (KMI $>27 \text{ kg/m}^2$), kel on diagnoositud 2. tüüpi diabeet ja (või) düslipideemia.

Ravimit ei soovitata kasutada kehakaalu langetamiseks kosmeetilistel eesmärkidel.

Rimonabanti (Acomplia) kliinilised uuringud jätkuvad. Kavas on korraldada kokku 8 III faasi kliinilist platseebokontrollitud topeltpimeuuringut, kuhu on haaratud 22 000 patsienti üle maailma. Eesmärk on selgitada rimonabanti efektiivsust koronaarhaiguse ning insuldi riski ja surmade vähendamisel, ateroskleroosi progresseerumise ärahoidmisel ning düslipideemia ja abdominaalse rasvumise ravis. Uuringutega püütakse selgitada ravimi efektiivsust diabeediriski ärahoidmiseks ja glükeemilise kontrolli parandamiseks. Osa uuringuid on alustatud 2005. aasta lõpus, osa algab 2006. aastal.

Kokkuvõtteks

Rimonabant (Acomplia) on põhimõtteliselt uut tüüpi ravim nende ainevahetuslike häirete korrigeerimiseks, mis põhjustavad suurenenud riski haigestuda südame-veresoonkonnahaigustesse ja diabeeti ning mõjutavad oluliselt nende haiguste kulgu, samuti suremust nendes haigustes. Ravimi toime on süsteemne ja võib põhjustada seni tundmatuid tüsitusi, kui seda kasutada kehakaalu langetamiseks kosmeetilistel eesmärkidel.

Kirjandus

1. Abel EL. Cannabis: effect on hunger and thirst. *Behav Biol* 1975;15:255-81.
2. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:771-84.
3. Liu YL, Connoley IP, Welton CA, Stock MJ. The effects of the cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep (O6)/Lep (O6) mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005;29:183-7.
4. Osei-Hyiaman D, Depetrillo M, Pacher P et al. Endocannabinoid action at hepatic CB₁ receptors regulates fatty acid synthesis: role in diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298-305.
5. Rinaldi-Carmona M, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett*. 1994;Aug 22;350(2-3):240-4.
6. Pagotto, U. The endocannabinoid system: a new player in reinforcement and energy control functions. Poster presented at the Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Conference, Marrakech, 19-23 May 2004.
7. Després JP, et al. Effect of Rimonabant on body weight and the metabolic syndrome in overweight patients. *NEJM*. 2005;353:2121-34.
8. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
9. Després JP, Golay A, Sjöström L. Effects of Rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
10. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of Rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA* 2006;295:761-75.
11. American Heart Association. What are healthy levels of cholesterol? Available at: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=183>. Last accessed January 23, 2006.
12. American Diabetes Association. All about diabetes. Available at: <http://www.diabetes.org/about-diabetes.jsp> Accessed January 23, 2006.
13. American Heart Association - Cholesterol, Home Testing Devices. Available at: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4501>. Accessed February 6, 2006.

Summary

The endocannabinoid system receptor CB₁ blocker – a new possibility in the management of metabolic syndrome

The endocannabinoid system (EC) is a physiological system in the body responsible for controlling energy balance and breakdown of glucose and lipids and for regulating body weight.

The effects of the EC system on cells are mediated by CB₁ receptors. Sustained food intake is associated with the chronic overactivity of the EC system in abdominal fat in the liver and in muscle, which leads to the dyslipidemia, and the insulin resistance. Overactivity of the EC system in the brain is associated with increased body weight and waist circumference. Through these mechanisms, the overactivity of the EC system is a significant risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular diseases.

Blocking of CB₁ receptors in the brain and peripheral tissues has been hypothesized to result in a decrease in food intake, loss of body weight and improvements in cardiometabolic risk factors – blood sugar, HDL – cholesterol and triglycerides.

Rimonabant (ACOMPLIA) is the first in a new class of drugs selectively blocking CB₁ receptors in the brain, fat cells, liver and muscle.

In the Rimonabant in Obesity (RIO) phase III clinical trials are involved more than 6 600 patients. The programme included the following studies: RIO-Diabetes, RIO-Europe, RIO-Lipids and RIO North America.

In these studies Rimonabant has been shown to improve a wide array of cardiometabolic risk factors as well as to promote sustained weight loss. Approximately half of observed improvement HDL-cholesterol, triglycerides and HbA-1c in the patients who received ACOMPLIA was beyond that expected from weight loss alone.

Use of ACOMPLIA for patients seeking to achieve weight loss for cosmetic reasons is not appropriate.

vaino@eestiarst.ee