

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИЕТРЕССЫ, НОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ К КАННАБИНОИДНОМУ РЕЦЕПТОРУ 1 ТИПА, В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

Н. Н. Гурьянова, Ю. Л. Дугина, Е. С. Жавберт, О. И. Эпштейн

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Москва, Россия

Dietressa[®], a Drug Based on Antibodies to CB1 Cannabinoid Receptor, is a Novel Option for the Treatment of Obesity

N. N. Gurianova, J. L. Dugina, E. S. Zhavbert, O. I. Epstein

ООО «NPF «Materia Medica Holding», Moscow, Russia

В настоящей статье представлен обзор результатов доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности нового препарата сверхмалых доз антител к каннабиноидному рецептору 1 типа (диетресса) в лечении избыточного веса и ожирения. Показано, что диетресса уменьшает прирост массы тела экспериментальных животных, находящихся на высококалорийной диете, по выраженности эффекта не уступая сибутрамину; а также снижает массу тела у пациентов с избыточным весом, I и II степенью ожирения. Безопасность применения препарата подтверждена в полном токсикологическом исследовании, а также в исследовании возможного наркотического потенциала препарата. В клинических исследованиях нежелательных явлений, связанных с приемом диетрессы не было зарегистрировано. *Ключевые слова:* диетресса, каннабиноидные рецепторы, ожирение.

The preclinical and clinical trials of a novel drug containing ultra-low doses of antibodies to cannabinoid receptor type 1 (Dietressa[®]) efficacy and safety in treating obesity are reviewed in the present paper. The effect of dietressa on the body weight gain in experimental animals on high-caloric diet comparable to that of sibutramine was shown. Dietressa also reduced the body mass of overweight patients and in patients with I and II stage obesity. Full toxicological and abuse potential study of dietressa revealed the safety of its use. No adverse events caused by dietressa were registered during the clinical studies. *Key words:* dietressa, cannabinoid receptors, obesity.

Проблема массового набора лишнего веса возникла лишь несколько десятилетий назад, однако темпы распространения ожирения в развитых странах уже приобрели характер пандемии. Ожирение не только приводит к сокращению продолжительности и ухудшению качества жизни, но и увеличивает риск возникновения и тяжесть течения сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет II типа, дислипидемия, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и др. [7, 9].

Существующие лекарственные препараты против ожирения направлены на устранение отдельных проявлений заболевания. Известны лекарственные средства регулирующие аппетит (сибутрамин, фентермин, флуоксетин, диэтилпропион), уменьшающие всасывание жиров (орлистат) или увеличивающие расход энергии в организме (эфедрин, кофеин). Препараты, применяющиеся для лечения ожирения, часто имеют ряд побочных эффектов, в связи с чем их использование в лечебной практике ограничено. Для устранения исходных причин и нежелательных последствий данного заболевания необходим системный патогенетический подход, включающий как регуляцию аппетита, так и сокращение имеющихся в организме жировых отложений.

В патогенезе ожирения, регуляции пищевого поведения и накопления жира существенную роль играет эндоканнабиноидная система [5, 6, 10]. Наиболее перспективной мишенью для лекарственных препаратов для лечения ожирения являются каннабиноидные рецепторы 1 типа. В гипоталамусе каннабиноидные рецепторы 1 типа и эндоканнабиноиды представляют собой единую систему, регулирующую аппетит и, как результат, потребление пищи. Потребление высококалорийной и богатой жирами пищи ведет к гиперактивации эндоканнабиноидной системы, увеличению аппетита и усилению липогенеза. Следует также отметить периферические метаболические эффекты эндоканнабиноидной системы, связанные с ее влиянием на адипоциты, гепатоциты, желудочно-кишечный тракт, скелетные мышцы и эндокринную ткань поджелудочной железы [11, 2]. Препарат Акомплия (Sanofi-Aventis, Франция), действующим веществом которого является римоабант, селективный ингибитор каннабиноидного рецептора 1 типа, успешно применялся для лечения ожирения в Европе с июля 2006 года, однако в январе 2009 года был запрещен к применению в клинической практике в связи с непредвиденным побочным действием

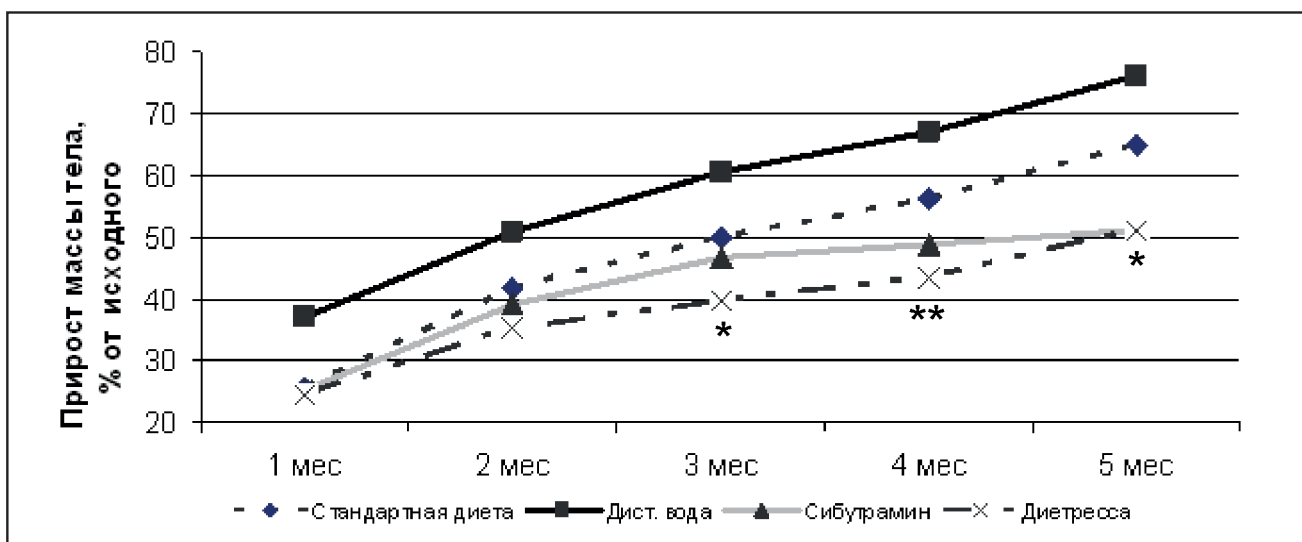


Рис. 1. Прирост массы тела мышей, получавших препараты на протяжении 5 месяцев введения. Примечание. * — $p < 0,05$ от контроля; ** — $p < 0,01$ от контроля, t -критерий Стьюдента).

на центральную нервную систему [12]. В настоящее время имеются данные о разработке препаратов на основе селективных ингибиторов каннабиноидного рецептора I типа нового поколения, лишенные данных побочных эффектов [8].

В 2010 году компанией ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» был зарегистрирован новый препарат диетресса (РУ № ЛСР-006933/10-210710), созданный на основе аффинно очищенных антител к каннабиноидному рецептору 1 типа. В доклинических исследованиях диетресса была изучена способность препарата снижать прирост массы тела крыс, находящихся на высококалорийной диете [3].

В данном исследовании влияние диетресса на динамику прироста массы и пищевое поведение изучали на 40 мышах-самцах линии C57Bl6 (возраст 2 мес., исходная масса 14,3—15,6 грамм), 10 из которых были интактными и получали стандартную диету (3611 ккал/кг), а 30 — стандартную диету с высокожировыми добавками (не менее 4400 ккал/кг). В течение 20 недель мышам на высококалорийной диете внутрижелудочно вводили дистиллированную воду ($n=10$, контроль, 0,4 мл/мышь/сут), диетрессу ($n=10$, 0,4 мл/мышь/сут) и препарат сравнения сибутрамин ($n=10$, 10 мг/кг/сут). Каждые 4 недели у мышей измеряли массу тела, суточное потребление пищи и двигательную активность в тесте «открытое поле» [4].

Диетресса и препарат сравнения сибутрамин эффективно снижали прирост массы тела мышей в течение всего периода наблюдения (рис. 1).

Данный эффект был более выражен в группе диетресса, достоверные отличия от контроля наблюдали уже к 12 неделе эксперимента, а в группе сибутрамина только к 20 неделе. Лишь на 20 неделе исследования эффективности препаратов в снижении массы тела практически сравнялись. Через 4 недели от начала введения препаратов прирост массы тела в группе сибутрамина был на 12,2%, а в группе диетресса — на 12,7% ниже контроля; через 8 недель — на 12,1 и 16,2%; через 12 недель — на 13,6 и 20,7% ($p < 0,05$); через 16 недель — на 18,4 и 23,5% ($p < 0,05$); через 20 недель — на 24,3% ($p < 0,01$) и 24,7% ($p < 0,01$), соответственно.

Среднесуточное потребление пищи мышами на высококалорийной диете в среднем было больше, чем у мышей на стандартной диете (1,59 г/10 г массы тела vs 1,46 г/10 г массы тела, $p < 0,05$). Сибутрамин снижал потребление пищи на всех сроках исследования, в то время как диетресса снижала потребление пищи только до 12 недели исследования, затем аппетит мышей этой группы возрастал.

В контрольной группе мышей на высококалорийной диете двигательная активность мышей в течение всего периода наблюдения была выше, чем у мышей на стандартной диете. Сибутрамин повышал двигательную активность экспериментальных животных в период с 12-ой по 16-ую неделю введения (на 32,6 и 63,9% vs контроль; $p < 0,05$), затем этот эффект нивелировался. В группе диетресса двигательная активность не отличалась от контроля, и лишь на 12 неделе была несколько ниже, чем в контроле (на 23%, $p < 0,05$).

Таким образом, диетресса по эффективности снижения прироста массы тела у экспериментальных животных не уступала препарату сравнения сибутрамину. По-видимому, сибутрамин оказывал влияние на вес мышей за счет снижения пищевой и возрастания двигательной активности, а диетресса, напротив, проявляла менее выраженное анорексигенное действие и не влияла на двигательную активность. Предположительно, снижение прироста массы тела под действием диетресса связано с ее воздействием на метаболические процессы организма.

В полном токсикологическом исследовании была показана безопасность диетрессы. В исследовании острой токсичности, а также при длительном (6 месяцев) введении диетрессы крысам и кроликам не было зарегистрировано токсических эффектов препарата. Диетресса не оказывала повреждающего действия на генеративную функцию крыс, не нарушала эмбриофетальное и постнатальное развитие крысят при введении беременным самкам, не обладала генотоксическими, иммунотоксическими и алергизирующими свойствами в стандартных тестах.

В связи с влиянием препарата на эндоканнабиондную систему, изучали также возможный наркогенный потенциал диетрессы, который оценивали с помощью реакции самостимуляции латерального гипоталамуса в модификации Воробьевой Т. М. у крыс [13]. В данном исследовании не было выявлено увеличения частоты реакции самостимуляции относительно контроля и исходных значений. После прекращения приема препарата не только не наблюдали синдром отмены, но и отмечали снижение частоты реакции самостимуляции на 15,0—35,2% по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) и на 32,3—44,3% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Это свидетельствует о снижении у крыс потребности к самостимуляции (активации системы положительного эмоционального подкрепления). Таким образом, было показано отсутствие у препарата диетрессы наркогенного потенциала.

В пилотном несравнительном клиническом исследовании, проведенном на базе кафедры терапии и семейной медицины ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, исследовали безопасность применения диетрессы и ее эффективность при избыточной массе тела и ожирении. В исследовании приняли участие 80 добровольцев в возрасте от 20 до 69 лет (средний возраст $40,2 \pm 1,26$ года), 68,7% которых страдали избыточной массой тела или ожирением (I—III степени). В течение 1 месяца терапии пациенты наносили врачу 2 визита, во время которых оценивали наличие нежелательных явлений, измеряли массу тела, окружность талии и окружность бедер пациентов, определяли выраженность чувства голода по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики.

При оценке влияния диетрессы на изменение массы тела испытуемых было показано, что использование препарата привело к снижению массы тела у 56 (70%) пациентов. Назначение препарата в дозе 1 таблетка 2 раза в день в течение 1 месяца приводило к статистически достоверному снижению массы тела с $86,2 \pm 2,14$ до $84,7 \pm 2,08$ кг ($p < 0,001$), уменьшению окружности талии (с $96,3 \pm 1,97$ до $94,1 \pm 2,07$ см, $p < 0,001$) и окружности бедер (с $110,8 \pm 1,52$ до $107,8 \pm 1,69$ см, $p < 0,001$), а также способствовало снижению выраженности чувства голода у пациентов, в первую очередь в период его наибольшей интенсивности — в вечернее время (с $49,4 \pm 3,75$ до $42,0 \pm 4,32$ баллов по ВАШ, $p < 0,001$). У 24 (30%) пациентов вес оставался неизменным или незначительно увеличивался, однако следует отметить, что среди указанных пациентов 14 (17,5%) исходно имели нормальную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) < 25 кг/м²). В течение всего периода наблюдения за пациентами отмечалась хорошая переносимость диетрессы, нежелательные явления, связанные с приемом препарата, отсутствовали.

Эффективность диетрессы также была протестирована в мультицентровом двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 80 пациентов из 10 медицинских центров России [1]. В данном исследовании участвовали пациенты с диагностированным ожирением 1 степени ($n=37$, ИМТ 30,0—34,9) и ожирением 2 степени ($n=43$, ИМТ 35,0—39,9). Средний возраст участников исследования составил 44 года (минимальный возраст — 22 года, максимальный — 71 год), большую часть пациентов составляли женщины (88,75% женщин и 11,25% мужчин). Пациентов случайным образом разделяли на две группы: группу диетрессы (38 женщин/5 мужчин) и группу плацебо (33 женщины/4 мужчины). Средний вес в группах составил 97,9 кг и 97,1 кг, соответственно. Группы были сопоставимы по возрастным и основным антропометрическим характеристикам. Более половины испытуемых страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы, 30% — заболеваниями опорно-двигательной системы, 20% — заболеваниями желудочно-кишечного тракта, 15% имели нарушенную толерантность к глюкозе или сахарный диабет II типа.

Препарат ($n=40$) или плацебо ($n=40$) применяли в дозе 1 таблетка 3 раза в день за 15—30 минут до приема пищи. В комплексе с препаратом/плацебо пациентам также назначали диету. Период приема препарата/плацебо составил 12 недель. В процессе лечения пациенты наносили 7 визитов врачу, в ходе которых измеряли вес пациента, окружность талии и бедер, оценивали степень выраженности голода и качество жизни (по самооценке пациента), а также осуществляли контроль назначенной и сопутствующей терапии, оценивали ее безопасность. Статистическую обработку проводили с использованием методов параметрической и непараметрической вариационной статистики.

Анализ динамики абсолютного и относительного снижения массы тела в течение 12 недель терапии показал, что вес пациентов снижался в обеих группах. Доля пациентов с ожирением 1-ой и 2-ой степени, которые принимали диетрессу и снизили свой вес на 5% и более, составила 35% против 19% в группе плацебо. Наиболее значимый эффект диетрессы в сравнении с группой плацебо был показан на пациентах с диагностированным ожирением I степени (рис. 2). Доля похудевших на 5% и более в этой подгруппе через 10 недель лечения составила 41%, а через 12 недель — 47% против 10% и 15% в группе плацебо, соответственно ($p < 0,05$, рис. 2). К концу третьего месяца введения среднее изменение массы тела в этой подгруппе составило $-3,8 \pm 1,0$ кг против $-1,8 \pm 0,6$ кг в группе плацебо ($p < 0,05$).

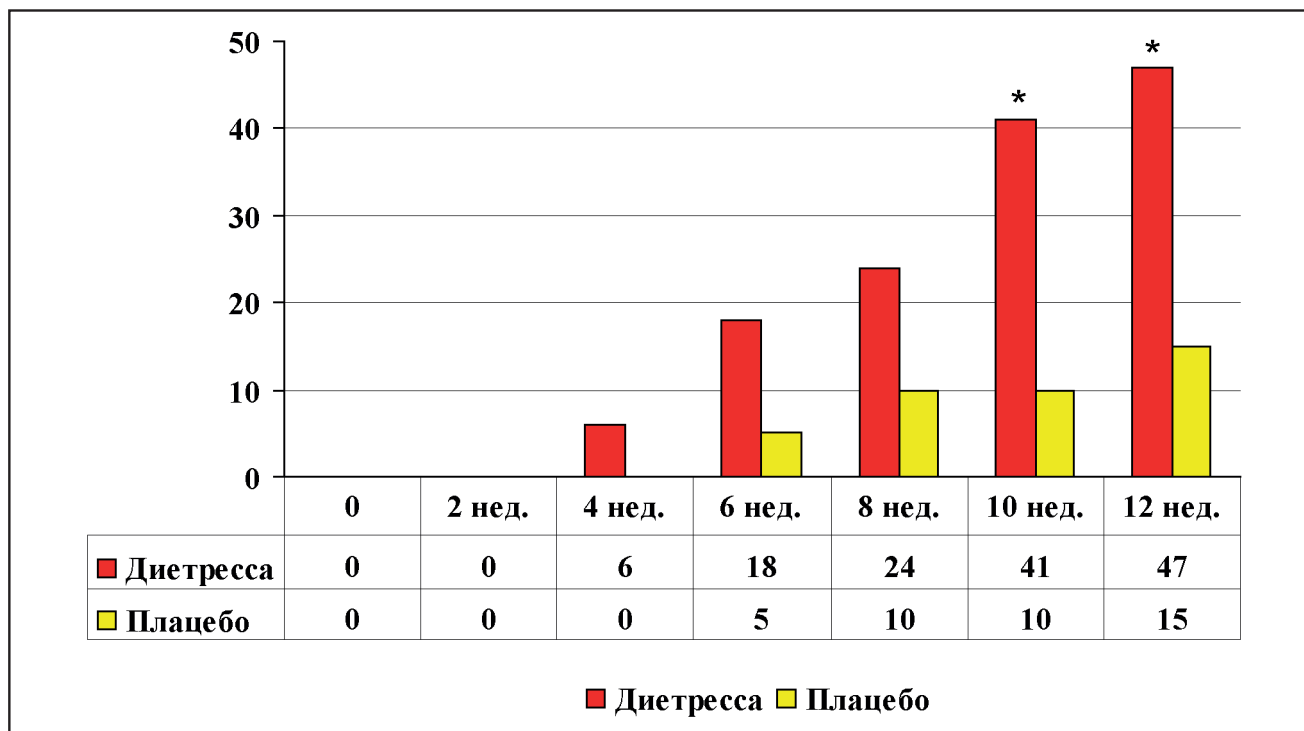


Рис. 2. Доли пациентов с ожирением I степени с потерей веса на 5 процентов и более.

Примечание. * — $p < 0,05$. Сравнение долей пациентов в двух подгруппах производилось с помощью одностороннего точного критерия Фишера по каждому из визитов.

Среди пациентов с диагностированным ожирением II степени также наблюдали быстрое снижение веса. Достоверное, по сравнению с исходными значениями, снижение массы тела в этой группе наблюдали уже на 4 неделе, затем на протяжении следующих 8 недель терапии эффект увеличивался. Однако достоверных различий в доле пациентов, похудевших на 5% и более, и в среднем изменении массы тела между группой диетресса и группой плацебо обнаружено не было. Вероятно, для данной категории пациентов продолжительность терапии и доза препарата оказались недостаточными, так как пациенты с диагностированным ожирением II степени нуждаются в более длительном лечении (до 1 года), прежде чем можно будет говорить об эффективности данной терапии.

Диетресса эффективно снижала чувство голода у пациентов и помогала им легче переносить назначаемую врачом диету. Данный эффект препарата наблюдали уже в течение первых 4-х недель лечения, и несмотря на различия в выраженности эффекта в разное время суток и у пациентов с разными степенями ожирения, снижение чувства голода сохранялось на протяжении всего периода терапии.

В ходе мониторинга безопасности было выявлено также благоприятное влияние диетресса на липидный профиль крови пациентов, в частности на уровень триглицеридов.

Таким образом, в доклинических исследованиях показана эффективность препарата на основе антител к каннабиноидному рецептору 1 типа (диетресса) в снижении массы тела мышцей, находящихся на высококалорийной диете, не уступающая по выраженности препарату сравнения сибутрамину. В полном токсикологическом исследовании и при изучении возможного наркотического потенциала была выявлена безопасность диетресса. Эффективность и безопасность применения препарата была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с избыточным весом и ожирением I и II степени. Прием препарата в течение 1 или 3 месяцев приводил к достоверному снижению массы тела у пациентов, причем наиболее значимый эффект препарата был отмечен в группе пациентов с ожирением I степени. В настоящее время в Российской Федерации проходят два рандомизированных клинических исследования эффективности и безопасности приема диетресса в течение 6 месяцев для лечения пациентов с I и II степенями ожирения, которые позволят более точно определить место препарата в фармакотерапии избыточного веса и ожирения.

Литература

1. Мкртумян А. М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы — нового препарата для лечения ожирения. // Эффективная фармакотерапия эндокринология. № 5. 2011. 2—10.
2. Романцова Т. И., Гиляревский С. Р. Кардиометаболический риск и современные подходы к его коррекции // РМЖ. Кардиология. 2008. Т. 16, № 11. 1576—1578.
3. Хейфец И. А., Бугаева Л. И., Воробьева Т. М. и др. Экспериментальное исследование эффектов «Диетрессы» — нового препарата для лечения ожирения. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т.152, № 9. 290—293.
4. Bures J., Buresova O., Huston J. P. Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior // Amsterdam — N.Y.: Elsevier Sci. Publ. 1983.
5. Carr T. P., Jesch E. D., Brown A. W. // Nut. Res. 2008. V.28.No.10. P.641—650.
6. Cota D. // Front. Horm. Res. 2008. No.36. P.135—145.
7. Hu F. B., Manson J. E., Stampfer M. J. et al. // N. Engl. J. Med. 2001. No.345. P.790—797.
8. Lee H. K., Choi E. B., Pak C. S. The current status and future perspectives of studies of cannabinoid receptor 1 antagonists as anti-obesity agents. // Curr. Top. Med. Chem., 2009, 9 (6): 482—503
9. Lean M. E., Han T. S., Seidell J. C. // Lancet. 1998.No.351. P.853—856.
10. Magni P., Dozio E., Ruscica M. et al. // Ann. NY Acad. Sci. 2009. No.1163. P.221—232.
11. Matias I., Cristino L., Di Marzo V. Endocannabinoids: some like it fat (and sweet too) // J. Neuroendocrinol. 2008. V.20. Suppl 1. P.100—109.
12. «Public statement on Acomplia: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union», European Medicines Agency, 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500012189.pdf
13. Vorob'eva T. M. // Neuroscience translations published by the Federation of American Societies for experimental biology for the National Institute of Mental Health. 1969.No.12. P.95—101.

Контакты для переписки:

127473, Москва, 3-й Самотечный пер., 9, ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», Гурьяновой Н. Н.
GuryanovaNN@materiamedica.ru