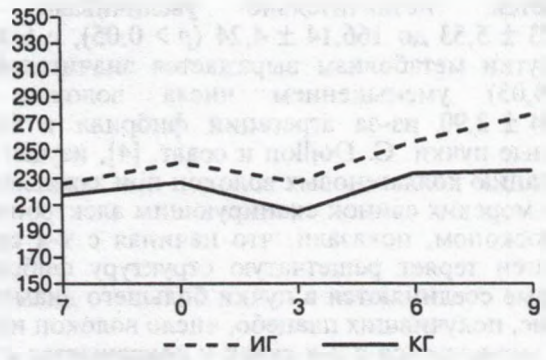

Рис. 4. Динамика массы тела крыс в КГ и ИГ.

По оси ординат — масса тела, по оси абсцисс — сутки.

сения раны из-за стресса наблюдалось некоторое недостоверное снижение массы тела, которое к 9-му дню превышает исходное значение и статистически достоверно различается в обеих группах: 275,83 ± 22,90 и 235,83 ± 31,37 г ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4).

Полученные данные позволяют утверждать, что при заживлении частичного повреждения толщи кожи крыс под воздействием рекомбинантного ГР человека — биосомы интенсивнее формируется коллагеновая ВКМ, в которой раньше наступают процессы матурации коллагена по сравнению с животными, получавшими инъекции плацебо.

Выводы

1. При заживлении частичного повреждения толщи кожи крыс синтез коллагена в коллагеновой ВКМ более выражен у животных, получавших подкожные инъекции РГРЧ.

2. В коже крыс, получавших инъекции РГРЧ, быстрее наступает созревание коллагена по сравнению с животными, получавшими плацебо.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Клебановас Ю., Лашас Л., Лашене Д., Пангоните Д.* // Пробл. эндокринол. — 2005. — Т. 51, № 1.
2. *Basu A., Kligman L. H., Samulewicz S. J., Howe C. C.* // BMC Cell Biol. — 2001. — P. 2—15.
3. *Doillon C. J., Dunn M. G., Berg R. A., Silver F. H.* // Scan. Electron. Microsc. — 1985. — Vol. 2. — P. 897—903.
4. *Doillon C. J., Dunn M. G., Bender E., Silver F. H.* // Collagen Relat. Res. — 1985. — Vol. 5. — P. 481—492.
5. *Edmondson S. R., Thumiger S. P., Werther G. A., Wraight C. J.* // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24. — P. 737—764.
6. *Gelse K., Poschl E., Aigner T.* // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2003. — Vol. 55. — P. 1531—1546.
7. *Hansen S. L., Myers C. A., Charboneau A.* et al. // Am. J. Pathol. — 2003. — Vol. 163. — P. 2421—2431.
8. *Henry G., Li W., Garner W., Woodley D. T.* // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 574—576.
9. *Jorgensen P. H.* // APMIS. — 1997. — Vol. 105. — P. 9—12.
10. *Jorgensen L. N.* // APMIS. — 2003. — Vol. 115. — Suppl. — P. 1—56.
11. *Lal S. O., Wolf S. E., Herndon D. N.* // Growth Horm. IGF Res. — 2000. — Vol. 10. — P. 39—43.
12. *Li W., Fan J., Chen M.* et al. // Mol. Biol. Cell. — 2004. — Vol. 15. — P. 294—309.
13. *McAnulty R. J.* // Meth. Mol. Med. — 2005. — Vol. 117. — P. 189—207.
14. *Mauch C., Adelmann-Grill B., Hatamochi A., Krieg T.* // FEBS Lett. — 1989. — Vol. 250. — P. 301—305.
15. *Oxlund H., Chistensen H., Seyer-Hansen M., Andreassen T. T.* // J. Surg. Res. — 1996. — Vol. 66. — P. 25—30.
16. *Ross R., Beneditt E. P.* // J. Biophys. Biochem. Cytol. — 1996. — Vol. 11. — P. 677—700.
17. *Rossert J., Terraz C., Dupont S.* // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 15. — P. 66—68.
18. *Sato K., Yomogida K., Wada T.* et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 37678—37684.
19. *Scharffetter K., Kulozik M., Stolz W.* et al. // J. Invest. Dermatol. — 1989. — Vol. 93. — P. 405—412.
20. *Singer A. J., Clark R. A.* // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 738—746.
21. *Von der Mark K.* Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism. — Orlando, 1999. — P. 3—29.

Поступила 01.04.08

♦ ОБЗОРЫ

© В. ШВАРЦ, 2008

УДК 615.252.349.04:616.379-008.64-08].015.4

В. Шварц

ПРИМЕНЕНИЕ РИМОНАБАНТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Бад Колберг, Германия

По данным ВОЗ, число больных сахарным диабетом в начале XXI века во всех странах мира составило 194 млн [1], причем 93—95% имеют сахарный диабет 2-го типа (СД2) [2]. Около 90% больных СД2 страдают ожирением [3]. Сочетание СД2 и ожирения резко повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертность [4—6]. У значительной части этих больных имеются и другие факторы риска: артериальная гипертония, снижение содержания в крови холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемия. Важным является лечение всего комплекса указанных нарушений. Любая лечебная тактика у подобных больных должна оцениваться не только с точки зрения влияния на отдельные параметры (например уровень гликированного гемоглобина — HbA_{1c}, глике-

мии, липидемии), но и с учетом всестороннего уменьшения факторов риска.

Инсулинотерапия и лечение производными сульфонилмочевины, приводя к существенному улучшению показателей углеводного обмена, сопровождаются у 60—70% больных повышением массы тела, причем преимущественно за счет роста висцерального ожирения, что ухудшает конечные результаты [7]. В качестве причин увеличения массы тела при лечении больных СД2 обсуждаются уменьшение глюкозурии в результате положительных сдвигов в углеводном обмене и соответственно уменьшение потери энергетического субстрата с мочой, стимуляция липогенеза и торможение липолиза и соответственно увеличение массы жировой ткани под влиянием инсулина. Наконец, в случае развития гипогликемии принимается дополнительное количество углеводов, что способствует дальнейшему росту массы тела. Применение метформина или акарбозы не сопровождается повышением веса тела и поэтому до последнего времени преимущественно эти препараты назначались при сочетании СД2 и ожирения [8].

В последние годы большое внимание диабетологов привлекает римонабант — первый селективный ингибитор каннабиноид-1 рецептора эндоканнабиноид системы (ЭКС). Отличительной особенностью этого препарата является то, что он не только улучшает показатели углеводного обмена, но и снижает массу тела и положительно влияет на известные факторы риска. Благодаря указанным эффектам римонабант выгодно отличается от ныне широко используемых антидиабетических препаратов.

ЭКС была открыта при изучении механизма действия тетрагидроканнабинола. Она относится к числу орексигенных систем организма и имеет непосредственное отношение к регуляции приема пищи и энергетического баланса [9, 10]. Понятие ЭКС включает в себя присущие организму лиганды — эндоканнабиноиды, рецепторы каннабиноид-1 (CB1) и каннабиноид-2 (CB2), а также энзимы для синтеза и разрушения структур эндоканнабиноидов. Естественными эндоканнабиноидами являются анандамид и 2-арахидоноилглицерол, которые реализуют свое действие через G-протеинсвязанные CB1- и CB2-рецепторы [11].

Первые попытки воздействия на эту систему были предприняты еще в 2600 г. до н. э. Китайский император Хуань Ти рекомендовал каннабис при судорогах и для лечения болей при менструациях и ревматизме. Однако до сих пор применение каннабиса как лечебного средства весьма спорно из-за его психотропных эффектов [12]. Тетрагидроканнабинол (важнейший компонент марихуаны, оказывающий аппетитстимулирующее и противорвотное действие) и его синтетический аналог набилон используются при лечении кахексии у больных с ВИЧ-инфекцией или злокачественными опухолями [13].

Клинические данные

Римонабант был открыт в 1994 г., в сентябре 2006 г. допущен к применению для лечения ожирения (фирма "Sanofi-Aventis", торговое название "Акомплия"). Исследования, проведенные у животных и у людей, показали, что римонабант путем селективной блокады CB1-рецептора модулирует чрезмерную активность ЭКС и в итоге ведет к снижению массы тела и улучшению различных метаболических факторов риска [14, 15].

Клинические исследования показали, что римонабант не только уменьшает количество принимаемой пищи и массу тела, но и оказывает благоприятное действие на обмен веществ: снижает триглицеридемию, повышает уровень ХС ЛПВП в крови. Применение римонабанта при СД2 показало его положительное влияние на уровень гликемии до и после приема пищи, а также на уровень HbA_{1c}. Был запланирован ряд исследований использования римонабанта при ожирении и СД2, из которых к ноябрю 2007 г. завершены "SERENADE" (Study Evaluating Rimonabant Efficacy in drug NAive DiabEtic patients) и серия RIO (Rimonabant In Obesity) [16, 17].

В серии RIO-исследований (RIO-Северная Америка, RIO-Европа, RIO-липиды, RIO-диабет), проведенной в клинических центрах 11 стран мира, наблюдалось 6628 лиц со средним индексом массы тела (ИМТ) от 33 до 38 кг/м^2 в возрасте от 45 до 56 лет, которые в течение 12 мес получали римонабант в дозе 5 и 20 кг в день или плацебо. Всем больным в индивидуальной беседе рекомендовали уменьшить калорийность потребляемой пищи на 600 ккал в день, независимо от исходного уровня. Применение 5 мг римонабанта было неэффективным. При использовании 20 мг препарата результаты всех 4 серий были практически идентичными и по всем параметрам достоверно отличались от контрольной группы. Масса тела снижалась в среднем на 8,5 кг, окружность талии — на 6,2 см, содержание триглицеридов в крови — на 14,3%, уровень ХС ЛПВП повышался на 8,2%. Кроме того, выявлено увеличение чувствительности тканей к инсулину и снижение показателей гликемии в ходе орального теста толерантности к глюкозе [18, 19, 20].

В серии RIO-диабет исследовали 1045 больных СД2 с ИМТ от 27 до 40 кг/м^2, предварительное лечение которых метформином или глибенкламидом в течение как минимум 6 мес не привело к улучшению показателей углеводного обмена до желаемого уровня [21]. Лечение этими препаратами при применении римонабанта не прекращали. В этой серии дополнительным конечным результатом эффективности был уровень HbA_{1c}. Изменения показателей (масса тела, окружность талии, триглицеридемия, уровень ХС ЛПВП) под действием римонабанта у больных СД2 не отличались от таковых у лиц с ожирением без диабета. При применении римонабанта исходный уровень HbA_{1c} 7,3% снижался до 6,7% ($p < 0,001$). Цели — HbA_{1c} 6,5% — достигли 43% больных, в плацебо-группе — лишь 21%. Ковариантный анализ данных показал, что уменьшение HbA_{1c} на 0,3% обусловлено снижением массы тела, а на остальные 0,4% — непосредственным действием римонабанта на углеводный обмен. Благоприятное влияние римонабанта на массу тела, объем талии, показатели углеводного и жирового

обмена было в равной степени выражено у лиц, принимавших в качестве второго препарата метформин или глибенкламид. В этой серии исследований также было выявлено, что регулярный прием 20 мг римонабанта снижает артериальное давление и такой показатель воспаления, как С-реактивный белок [22].

В RIO-исследованиях наблюдались серьезные нежелательные явления у 5,9% больных (у 4,2% в плацебо-группе), 15,7% принимавших римонабант прекратили лечение. 80% больных отмечали те или иные нежелательные проявления. Наиболее часто наблюдались тошнота, понос, депрессии, страх, головокружение, нарушения сна [17, 23]. Центральным действием римонабанта объясняются депрессия, страх, нервозность, эмоциональные сдвиги, нарушения сна (до 10%), состояния возбуждения, паники, галлюцинации (до 1%). Неясно, почему у 1—10% пациентов развиваются инфекции верхних дыхательных путей или гастроинтестинальные нарушения (тошнота, понос, рвота), реже потливость, судороги мышц, астения, икота. Побочные эффекты исчезали после отмены препарата. Особенно следует отметить, что не было ни одного случая суицидальных попыток. Также при применении римонабанта не изменялись печеночные параметры.

В исследовании "SERENADE", проведенном в 7 странах (56 центров) [24, 25], изучали эффект 6-месячной монотерапии римонабантом у больных СД2 (n = 278) с ИМТ 34 кг/м^2 (35 кг/м^2 в плацебо-группе). Всем больным рекомендовали уменьшение приема пищи на 600 ккал, а также регулярную умеренную физическую активность. При применении римонабанта уровень HbA_{1c} снизился с 7,9 до 7,1%, в плацебо-группе — с 7,9 до 7,6%, масса тела уменьшилась соответственно на 6,7 и 2,8 кг, содержание ХС ЛПВП повысилось на 10,1 и 3,2%, триглицеридемия снизилась на 16,3 и 4,4% (для всех параметров различия достоверны). Монотерапия римонабантом достоверно повышала уровень адипонектина в крови и чувствительность тканей к инсулину [26]. 9,4% больных прекратили прием римонабанта из-за тошноты, развития депрессии и появления парестезии.

Представленные работы свидетельствуют о том, что при СД2, сочетающемся с ожирением, как монотерапия римонабантом, так и его комбинированное применение с метформином или производными сульфонилмочевины оказывают положительное влияние на углеводный обмен и проявления метаболического синдрома и, тем самым, уменьшают риск ССЗ. В отличие от ряда антидиабетических препаратов, под влиянием римонабанта не наблюдается роста частоты гипогликемии, побочные эффекты не являются тяжелыми, необратимыми.

В незавершенной пока работе ARPEGGIO исследуется эффект сочетания инсулинотерапии и римонабанта при СД2. Предварительные данные указывают на весьма обнадеживающие результаты.

Широкое и эффективное применение римонабанта при лечении ожирения и СД2 обусловило большой интерес к ЭКС и разработке дальнейших ингибиторов. На стадии клинических испытаний находятся блокаторы CB1-рецепторов компаний "Solvay" [27], "Eli Lilly" [28], "Pfizer" [29].

Фармакокинетика

Римонабант выпускается в виде таблеток по 20 мг, покрытых оболочкой. Спустя 2 ч после приема внутрь достигается максимальная концентрация препарата в крови. При регулярном применении препарата уровень его в крови в 3,3 раза выше по сравнению с однократным приемом. При ожирении плато концентрации достигается спустя 26 дней лечения, что в 2 раза дольше по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. Римонабант практически весь циркулирует в крови, будучи связан с протеинами. Он метаболизируется преимущественно в печени системой цитохром Р-450. Его метаболиты выводятся с желчью в кишечник. Период полувыведения у здоровых людей составляет 9 дней, с увеличением массы тела он удлиняется до 16 дней. Легкие функциональные нарушения печеночных клеток не влияют на фармакокинетику препарата. Данных о влиянии нарушений деятельности печеночных клеток средней и тяжелой формы, равно как и данных о влиянии почечной недостаточности на эффекты римонабанта, нет. Пол не влияет на фармакокинетику римонабанта. Концентрация препарата в крови пожилых людей выше, чем у молодых. Одновременный прием с пищей повышает концентрацию римонабанта в крови. С целью обеспечения в течение суток равномерной резорбции в кишечнике римонабант рекомендуется принимать 1 раз в день — утром, перед завтраком.

Механизм действия

Римонабант селективно блокирует CB1-рецепторы, которые преимущественно локализованы в мозговой ткани, в первую очередь в гипоталамусе, гипофизе и лимбической системе. Однако CB1-рецепторы встречаются и во многих периферических органах, например, жировой ткани, мышцах, печени, в желудочно-кишечном тракте. CB2-рецепторы найдены лишь на клетках иммунной системы. Стимуляция CB1-рецепторов ведет к появлению чувства голода с последующим приемом пищи [10, 30]. Вследствие блокады этого рецептора возникает чувство сытости, соответственно, уменьшается количество потребляемой пищи, а в итоге — снижается масса тела [30, 31].

По-видимому, ЭКС влияет на потребление пищи, взаимодействуя с другими орексигенными и анорексигенными субстанциями. Установлено, что в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса CB1-рецепторы действуют вместе с кортикотропин-рилизинг гормоном, в латеральном гипоталамусе — вместе с меланинконцентрирующим гормоном, в вентромедиальном гипоталамусе — с орексином [30, 32].

Особый интерес представляет взаимодействие ЭКС с адипокинами — гормонами и медиаторами, секретирующимися адипоцитами и имеющими патогенетическое значение в развитии ожирения и

СД2. Центральные и периферические CB1-рецепторы при регуляции аппетита и энергетического баланса взаимодействуют с лептином, нейропептидом Y, грелином, орексином, адипонектином [26].

Лептин стимулирует аппетит и в избыточном количестве вызывает ожирение [33]. Фармакологическая блокада или генетическая аблация CB1-рецепторов снижает уровень лептина в крови [19, 34]. С одной стороны, это свидетельствует о реализации эффектов лептина через ЭКС (по крайней мере частично), с другой — указывает на то, что действие римонабанта реализуется при участии лептина [26].

Адипонектин — адипокин, вырабатывающийся преимущественно адипоцитами, оказывает протективное действие при СД2 в отношении развития СС3 [35, 36]. При ожирении и СД2 его секреция снижена [37]. Римонабант повышает уровень адипонектина в крови и его экспрессию адипоцитами [19]. Следовательно уменьшение массы тела и улучшение метаболических показателей при блокаде CB1-рецепторов частично связаны с изменениями концентрации адипонектина.

Полипептидный гормон грелин секретируется в слизистой оболочке желудка, в меньших количествах в гипофизе, гипоталамусе, поджелудочной железе. Рецепторы грелина (как и CB1- и CB2-рецепторы, G-протеинсвязанные) установлены в гипоталамусе, жировой ткани, кишечнике и других органах [38, 39]. Активация грелин-рецепторов ведет к увеличению потребления пищи, повышению массы тела и уровня глюкозы в крови [40]. Орексигенное действие грелина реализуется через гипоталамус непосредственно и/или через нейропептид Y и ЭКС [41]. Повышение тонуса ЭКС при голоде сопровождается увеличением концентрации грелина в крови. Инъекция грелина в гипоталамус повышает потребление пищи крысами. Блокада ЭКС уменьшает эффекты агонистов грелина, что может объяснить действие римонабанта при ожирении и СД2 [42].

В последние годы укрепилось представление об ЭКС, как о физиологической системе "вознаграждения", которая обеспечивает чувство внутреннего комфорта и отдых, "восстановление", на уровне как всего организма, так и отдельных оганов/тканей, после отрицательных воздействий или перенапряжения [43]. При этом ЭКС нельзя рассматривать изолированно: она реализует свои эффекты путем взаимодействия со многими другими регуляторными механизмами. Более того, ЭКС представляет собой конечное звено физиологической регуляции энергетического баланса и психического "комфорта". При этом она модулирует системы регуляции других уровней. Накопленные данные меняют представление об ЭКС, как о только центрально действующей системе. Многочисленные эффекты ЭКС реализуются также на уровне периферических тканей.

Активация ЭКС выражается в повышении синтеза и экспрессии каннабиноид-рецепторов и их эндогенных лигандов. Активация ЭКС ограничена пространственно и во времени. Она проявляется кратковременно в тех органах и тканях, которые подверглись нагрузке или повреждающему воздействию [43]. С прекращением подобных воздействий уровень эндоканнабиноидов возвращается к исходному. Подобная временная активация ЭКС способствует: 1) уменьшению болей и страха, регуляции секреции гормонов и температуры тела; 2) отдыху за счет угнетения моторной активности; 3) вытеснению воспоминаний, вызывающих страх; 4) защите центральной нервной системы от перевозбуждения за счет угнетения проведения возбуждающих импульсов в мозге; 5) стимуляции аппетита и потреблению пищи как фактора вознаграждения, как фактора удовлетворения [17].

Наряду с физиологической имеет место и патологическая активация ЭКС. В определенных ситуациях наблюдается чрезмерная активация ЭКС, которая сохраняется месяцы и годы, как, например, при ожирении или курении. Гиперактивация ЭКС при этом не является генерализованной, а ограничена локально, имеет место лишь в определенных физиологических системах и тканях. В частности при ожирении наблюдается гиперактивация лишь тех частей ЭКС, которые имеют отношение к регуляции аппетита и энергетического баланса [44]. Блокада CB1-рецепторов, как и ожидалось, реализуется преимущественно в гиперактивированных частях ЭКС. Соответственно при ожирении действие римонабанта мало проявляется в тех отделах, которые не имеют отношения к орексигенной функции. Этим объясняется тот факт, что римонабант относительно хорошо переносится и у большей части больных не дает выраженных побочных эффектов [43].

Голод является физиологическим стимулятором ЭКС. Лишение животных пищи повышает концентрацию эндоканнабиноидов в гипоталамусе и в лимбической системе. При кормлении концентрация эндоканнабиноидов падает, у сытых животных она наименьшая [10, 31]. Если сытым животным предложить вкусные для них продукты (сладости, пряности, алкоголь), то это оказывает стимулирующее действие на ЭКС. Несмотря на насыщение, животные потребляют эту вкусную пищу [30] — наслаждение как фактор вознаграждения! Блокада CB1-рецепторов римонабантом ведет к уменьшению потребления пищи голодными животными, а также к уменьшению потребления вкусной пищи сытыми [30].

Хотя многие детали механизма действия римонабанта еще не выяснены, уже определены ведущие молекулярные эффекты этого препарата и естественных каннабиноидов. Эндоканнабиноиды (анандамид, 2-арахидоноилглицерол) под влиянием локальных стимулов синтезируются в постсинаптических мембранах под действием стимулов из пре- и постсинаптических мембран и активируют тормозные G1-протеинсвязанные рецепторы. Эндоканнабиноиды не накапливаются в нейронах, они, по-видимому, синтезируются и секретируются лишь по мере необходимости. К тому же они очень быстро инактивируются, подвергаясь гидролизу. Поэтому базальный уровень этих субстанций ничтожно мал.

В культуре клеток нейробластомы показано, что агонисты каннабиноидов стимулируют продукцию циклической гуанилмонофосфатазы, активируют

транслокацию гуанилциклазы из цитозоля на мембрану клетки в качестве элемента CD1-рецептора, что может быть составной частью механизма действия эндоканнабиноидов [45]. В гипоталамусе крыс высокочувствительным методом микродиализа в сочетании со спектрометрической хроматографией определяли концентрацию эндоканнабиноидов во внеклеточной жидкости. Выявлено, что при деполяризации клеточных мембран гипоталамуса за счет местной аппликации раствора калия стимулируется секреция анандамида и 2-арахидоноилглицерола. Интраперитонеальное введение римонабанта повышает секрецию эндогенного каннабиноида анандамида, а введение синтетического агониста CB1-рецептора снижает ее. Сделан вывод, что CB1-рецепторы регулируют секрецию эндоканнабиноидов в гипоталамусе по принципу обратной связи [46].

Эти данные показывают, что ЭКС является саморегулирующейся системой: эндоканнабиноиды стимулируют экспрессию CB1-рецепторов, которые в свою очередь дают ингибирующий эффект на синтез своих естественных лигандов — анандамида и 2-арахидоноилглицерола. По-видимому, при локальной гиперактивации ЭКС этот механизм саморегуляции нарушен, а при блокаде CB1-рецепторов — в определенной степени восстанавливается.

Блокада CB1-рецепторов римонабантом не только способствует снижению массы тела, но и предотвращает различные метаболические неблагоприятные последствия ожирения и даже ведет к обратному их развитию. Показанное у животных и людей улучшение метаболических показателей под влиянием римонабанта нельзя объяснить лишь уменьшением массы тела и ожирения. Ковариантный анализ позволяет заключить, что около 60% этого метаболического эффекта обусловлено непосредственным влиянием блокады CB1-рецепторов на обмен веществ. В механизме указанного непосредственного влияния, по-видимому, значительную роль играют периферические эффекты препарата.

В жировой ткани ЭКС активирует липогенез, стимулирует усвоение жирных кислот и глюкозы, что при избытке потребления энергетических продуктов ведет к ожирению [47]. В адипоцитах блокада CB1-рецепторов повышает секрецию адипонектина [48]. Число CB1-рецепторов повышается при ожирении, что расценивается как выражение локальной гиперактивации ЭКС. Римонабант уменьшает усвоение глюкозы в жировых клетках за счет угнетения транслокации транспортера глюкозы-4 на клеточную мембрану и снижения внутриклеточной концентрации кальция [47]. Интересно, что лептин уменьшает секрецию эндоканнабиноидов как жировыми клетками [49], так и нервными клетками гипоталамуса [34].

CB1-рецепторы обнаружены также на преадипоцитах. Их стимуляция ведет к дифференцированию жировых клеток, а также к активации липопротеинлипазы [50]. При регулярном введении римонабанта у мышей в жировых клетках активируются митохондриальные гены с перепрограммированием экспрессии рецепторов на клеточной мембране [51].

Особенно важно влияние римонабанта на печеночные клетки, в которых он тормозит липогенез, повышает продукцию ХС ЛПВП, уменьшает секрецию ЛПНП [52].

В мышцах римонабант активирует оксигенацию жирных кислот, способствует усвоению глюкозы, что ведет к снижению гликемии и инсулинемии [52, 53].

В желудочно-кишечном тракте концентрация эндоканнабиноидов, как и в гипоталамусе, меняется при приеме пищи [54]. Голодание ведет к 7-кратному повышению уровня анандатида с последующим замедлением желудочной эвакуации и интестинальной моторики [55].

Заключение

Чрезмерное употребление пищи и недостаточная физическая активность ведут к развитию ожирения — эпидемии XXI века. Повышение массы тела является фактором развития метаболического синдрома и СД2, которые в свою очередь ведут к развитию ССЗ [5, 56]. Комплексное лечение подобных состояний имеет решающее значение для прогноза заболевания. Открытие римонабанта и его введение в клиническую практику существенно расширяет возможности дифференцированного медикаментозного лечения СД2. Блокада CB1-рецепторов римонабантом угнетает аппетит, уменьшает потребление пищи и ведет к снижению массы тела. Параллельно улучшаются метаболические показатели: снижается триглицеридемия, повышается уровень ХС ЛПВП, уменьшаются гликемия и инсулинемия, инсулинорезистентность, понижается уровень HbA_{1c}. Действие римонабанта реализуется в первую очередь за счет блокады CB1-рецепторов в центральной нервной системе. Однако определенное значение имеют и периферические эффекты препарата. Как центральные, так и периферические действия римонабанта ответственны за снижение массы тела и улучшение метаболизма. Есть основания полагать, что периферические эффекты играют меньшую роль в уменьшении массы тела, а преимущественно результируются в улучшении метаболизма.

Механизм действия римонабанта объясняет его терапевтическое влияние при ожирении и СД2. Совокупность эффектов римонабанта указывает и на его превентивное и лечебное действие при ССЗ [57]. Более того, есть основание полагать, что благоприятное действие римонабанта при ССЗ реализуется не только за счет уменьшения факторов риска — ожирения, нарушений жирового и углеводного обмена. Повышение секреции адипонектина под влиянием римонабанта позволяет предполагать и прямое лечебное действие этого препарата на ССЗ. Адипонектин, как известно, обладает свойством тормозить развитие артериосклероза и предотвращать агрегацию тромбоцитов [37, 58, 59].

Римонабант при ожирении и СД2 в первую очередь угнетает локальную гиперактивацию ЭКС, характерную для данных заболеваний, и в меньшей степени влияет на остальные, интактные части этой регуляторной системы. Поэтому, несмотря на

широкое представительство ЭКС в центральных и периферических структурах организма, римонабант действует селективно и, вопреки ожиданию, дает удивительно мало побочных эффектов.

Согласно информации производителя, римонабант следует принимать в дозе 20 мг 1 раз в день перед завтраком. Поскольку римонабант выводится из организма через систему цитохром Р-450, то его не следует применять одновременно с препаратами, обезвреживающимися этой системой: кетоконазолом, интраконазолом, ритонавиром, телитромицином, кларитромицином.

Учитывая, что СД2, как правило, сопровождается ожирением, воздействие на ЭКС весьма перспективно. Эффективность и преимущество римонабанта несомненны. Исходя из механизма действия препарата, особенно следует учитывать возможность развития центральных побочных эффектов. Лицам с депрессией и склонностью к депрессивным состояниям нельзя назначать римонабант. Несмотря на отсутствие соответствующих исследований, сегодня следует воздерживаться от использования римонабанта при любых психических заболеваниях. При применении этого препарата желательно чаще консультировать больных (и членов семьи), чтобы вовремя выявить эмоционально-личностные или психические изменения. Наиболее частые побочные эффекты — тошнота, диарея, головокружение, нарушения сна — были преходящими, легкой степени выраженности и не требовали отмены римонабанта. Необратимые изменения при применении препарата не наблюдались; при его отмене все побочные эффекты исчезали.

Римонабант, как и другие антидиабетические медикаментозные средства, является лишь дополнительным терапевтическим фактором. На первом месте при лечении СД2 в сочетании с ожирением, разумеется, стоят диетические ограничения и физическая активность. Римонабант уменьшает различные метаболические факторы риска и потому показан в первую очередь больным, у которых наряду с СД2 имеются ожирение и/или нарушения жирового обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Diabetes Action Now — An Initiative of the WHO and the International Diabetes Federation. — Geneva, 2004. — P. 8.
2. *Liebl A., Spannheimer A., Reitberger U.* et al. Diabetes und Stoffwechsel. — 2002. — Bd 11, N 2. — S. 55—61.
3. *Jacob S., Balletshofer B., Haring H. U.* Diabetologie Kompakt. — Stuttgart, 2004. — S. 240—249.
4. *Haffner S. M., Lehto S., Ronnemaa T.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 229—234.
5. *Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R.* et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 2735—2752.
6. *Lakka H. M., Laaksonen D. E., Laaka T. A.* et al. // J. A. M. A. — 2002. — Vol. 288. — P. 2709—2716.
7. *Holman R. R., Thorne K. I., Farmer A. J.* et al. // J. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 1716—1730.
8. *Lee M., Aronne L. J.* // Am. J. Cardiol. — 2007. — Vol. 99. — P. 68B—79B.
9. *Di Marzo V., Bifulco M., De Petrocellis L.* // Nat. Rev. Drug Discav. — 2004. — Vol. 3. — P. 771—784.
10. *Kirkham T. C., Williams C. M., Fezza F.* et al. // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 136. — P. 550—557.
11. *Wang J., Ueda N.* // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2008. — Vol. 17. — P. 1—10.
12. *Mechoulam R.* Cannabis as a Therapeutic Agent. — Boca Raton, 1986.
13. *Plasse T. F., Gorter R. W., Krasnow S. H.* et al. // Pharmacol. Biochem. Behav. — 1991. — Vol. 40. — P. 695—700.
14. *Rowland N. E., Mukherjee M., Robertson K.* // Psychopharmacology (Berl.). — 2001. — Bd 159. — S. 111—116.
15. *Hildebrant A. L., Kelly-Sullivan D. M., Bloack S. C.* // Eur. J. Pharmacol. — 2003. — Vol. 462. — P. 125—132.
16. *Pagotto U.* // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1363—1364.
17. *Schumm-Draeger P., Heinzl S.* // AMT. — 2007. — Vol. 25, N 5. — P. 158—165.
18. *Pi-Sunyer F. X., Aronne L. J., Heshmati H. M.* et al. // J. A. M. A. — 2006. — Vol. 295. — P. 761—775.
19. *Despres J. P., Golay A., Sjostrom L.* // N. Engl. J. Med. 2005. — Vol. 353. — P. 2121—2134.
20. *Van Gaal J. K.* // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1389—1397.
21. *Scheen A. J., Finer N., Hollander P.* et al. // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 1660—1672.
22. *Hollander P.* // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120, N 2. — Suppl. 1. — P. 18—32.
23. *Scheen A. J. H.* // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 21, N 4. — P. 535—553.
24. *Iranmanesh A., Rosenstock J., Hollander P.* // Diabet. Med. — 2006. — Vol. 23. — P. 200—410. — Abstr. 637b.
25. *Pfeiffer A. F., Bramlage P.* // Diabetologe. — 2007. — Bd 3, N 4. — S. 270—277.
26. *Kunos G.* // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120, N 9. — Suppl. 1. — P. S18—S24.
27. *Lange J. H., Coolen H. K.* // J. Med. Chem. — 2004. — Vol. 47. — P. 627—643.
28. *Christopoulos A., Coles P., Lay M. J.* et al. // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 132. — P. 1281—1291.
29. *Xie X. O., Pavlopoulos S., DiMeglio D. M.* et al. // J. Med. Chem. — 1998. — Vol. 41. — P. 167—174.
30. *Cota D., Marsicano G., Lutz B.* et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2003. — Vol. 27. — P. 289—301.
31. *Harrold J. A., Elliott J. C., King P. J.* et al. // Brain Res. — 2002. — Vol. 952. — P. 232—238.
32. *Horvath T. L.* // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 323—326.
33. *Trayhurn P., Bing C.* // Biol. Sci. — 2006. — Vol. 361, N 1471. — P. 1237—1249.
34. *Di Marzo V., Goparaju S. K., Wang L.* et al. // Nature. — 2001. — Vol. 410. — P. 822—825.
35. *Pischon T., Girman C. J., Hotamisligil G. S.* et al. // J. A. M. A. — 2004. — Vol. 291. — P. 1730—1737.
36. *Spranger J., Kroke A., Möhlig M.* et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 226—228.
37. *Kralisch S., Sommer G., Deckert C. M.* et al. // Minerva Endocrinol. — 2007. — Vol. 32, N 3. — P. 161—171.
38. *Sun Y., Asnicar M., Smith R. G.* // Neuroendocrinology. — 2007. — Vol. 83, N 3. — P. 215—228.
39. *Wiedmer P., Nogueiras R., Broglio F.* et al. // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 3, N 10. — P. 705—712.
40. *Higgins S. C., Gueorguiev M., Korbonits M.* // Ann. Med. — 2007. — Vol. 39, N 2. — P. 116—136.
41. *Whitson B. A., Leslie D. B., Kellogg T. A.* et al. // J. Surg. Res. — 2007. — Vol. 141, N 1. — P. 31—39.
42. *Tucci S. A., Rogers E. K., Korbonits M., Kirkham T. C.* // Br. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 143. — P. 520—533.
43. *Di Marzo V., Matias I.* // Nature Neurosci. — 2005. — Vol. 8, N 5. — P. 585—590.
44. *Matias I., Gonthier M. P., Orlando P.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 8. — P. 3171—3180.
45. *Jones J. D., Carney S. T., Vrana K. E.* et al. // Neuropharmacology. — 2007.
46. *Bequet F., Uzabiaga F., Desbazeille M.* et al. // Eur. J. Neurosci. — 2007. — Vol.26, N 12. — P. 3458—3464.
47. *Pagano C., Pilon C., Calcagno A.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol.92, N 12. — P. 4810—4819.
48. *Bensaid M., Gary-Bobo M., Esclangon A.* et al. // Mol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 63. — P. 908—914.
49. *Gonthier M. P., Hoareau L., Festy F.* et al. // Obesity. — 2007. — Vol. 15, N 4. — P. 837—845.
50. *Cota D., Marsicano G., Tschop M.* et al. // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 423—431.
51. *Jbilo O., Ravinet-Trillou C., Arnone M.* et al. // FASEB J. — 2005. — Vol. 19. — P. 1567—1569.
52. *Bramlage P., Bocking W., Kirch W* // Dtsch. Med. Wschr. — 2005. — Bd 130. — S. 665—668.

53. *Costa B.* // Br. J. Pharmacol. — 2007. — Vol. 150. — P. 535—537.
54. *Gomez R., Navarro M., Ferrer B.* et al. // J. Neurosci. — 2002. — Vol. 22. — P. 9612—9617.
55. *Landi V., Groci T., Rinaldi-Carmona M.* et al. // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 450. — P. 77—83.
56. *Bramlage P., Muhlen I., Randeva H.* et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2006. — Vol. 114. — P. 75—81.
57. *Gelfand E. V., Cannon C. P.* // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47. — P. 1919—1926.
58. *Okamoto Y., Kroke A., Mohlig M.* et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2767—2770.
59. *Yamauchi T., Kamon J., Waki H.* et al. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 2462—2468.

Поступила 04.03.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 617.731-02:616.43]-092-07-08

К. И. Табеева, И. М. Беловалова, Н. Ю. Свириденко

ОПТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Более половины всех больных с аутоимунными заболеваниями щитовидной железы страдают эндокринной офтальмопатией (ЭОП), 3,5—6% из них имеют признаки оптической нейропатии (ОН) — грозного осложнияя ЭОП [1, 22]. При отсутствии лечения исходом ОН может быть полная слепота. У пациентов могут отмечаться различные состояния тиреоидного статуса: в 80% случаев диагностируется манифестный тиреотоксикоз, примерно 20% — субклинический тиреотоксикоз, гипотиреоз или эутиреоз [2]. ОН развивается у пациентов с тяжелой или среднетяжелой формой ЭОП. Начальные проявления ОН нередко остаются незамеченными и маскируются другими симптомами. По современным представлениям, субклинические формы ОН у больных с ЭОП встречаются достаточно часто [8, 11]. Внедрение в практику новых методов диагностики позволит выявить первые признаки изменений в зрительном нерве на доклиническом этапе и своевременно назначить адекватное лечение, что улучшит качество жизни данной категории пациентов.

Определение

Под термином "оптическая нейропатия" подразумевается повреждение зрительного нерва, которое может возникать в результате ишемии, токсического воздействия, изменения сосудистой стенки, внутрисосудистого давления или компрессии внутри орбиты. ОН, встречающуюся при ЭОП, принято относить к компрессионной нейропатии, однако не исключается и аутоиммунное повреждение структур зрительного нерва [23, 29]. Причинами компрессионной нейропатии могут также быть: кавернозная гемангиома, внутриорбитальные опухоли, метастазы, травмы, воспалительные процессы в ретробульбарном пространстве.

ОН страдают преимущественно женщины. При ЭОП ОН наиболее часто встречается у пациентов в возрасте 40—60 лет, имеющих длительный анамнез заболевания, а также в сочетании с сахарным диабетом [24, 29]. Как правило, это билатеральное поражение зрительного нерва (65—85% случаев). При декомпенсации ЭОП ОН встречается более чем в половине случаев. Кроме того, нередко признаки ОН можно выявить при субкомпенсации и компенсации ЭО [1, 3].

Анатомические особенности орбиты

В заднем отделе сетчатки при помощи офтальмоскопа можно обнаружить беловатого цвета пятно диаметром 1,7 мм с приподнятыми в виде валика краями и небольшим углублением в центре (excavatio dusci), которое называется диском зрительного нерва, — это место выхода из глазного яблока волокон зрительного нерва. Диск образован аксонами ганглиозных клеток сетчатки. Нерв окружен оболочками (продолжение оболочек головного мозга), образующими наружное и внутреннее влагалища, выходит из полости глазницы через канал зрительного нерва в полость черепа, на нижней поверхности мозга образует зрительный перекрест и следует к подкорковым зрительным центрам: латеральному коленчатому телу и верхним холмикам крыши среднего мозга. Выделяют 4 отдела зрительного нерва: внутриглазной около 1 мм длиной, внутриорбитальный — 25 мм, внутриканальцевый — 9 мм, внутричерепной — 16 мм. Внутриорбитальная часть нерва в горизонтальной плоскости имеет S-образный изгиб, благодаря чему при движениях глазного яблока нерв не испытывает перерастяжения. Самое уязвимое место для компрессии зрительного нерва — переход из внутриорбитальной части во внутриканальцевую (рис. 1, см. на вклейке), где к сухожильному кольцу, расположенному вокруг зрительного канала глазницы, прикрепляются все прямые мышцы орбиты [8].

Патогенез

Патогенетический механизм развития ОН до конца не ясен, сегодня является очевидным, что это мультифакторное заболевание. В основном, повреждение зрительного нерва происходит за счет механической компрессии. При ЭОП за счет воспалительного отека происходит увеличение объеме экстраокулярных мышц, ретробульбарной клетчатки и часто — слезной железы [22, 29]. Глазница, вмещающая в себя глазное яблоко, имеет ограниченное костными стенками пространство в форме усеченной четырехгранной пирамиды, обращенной вершиной в сторону черепа. Анатомическое строение орбиты и отек способствуют компрессии зрительного нерва на всем его протяжении утолщенными мышцами (рис. 2, см. на вклейке), осо-