

RIMONABANT – PIERWSZY ANTAGONISTA RECEPTORA KANABINOIDOWEGO CB₁

prof. dr hab. Maciej PAWŁOWSKI¹, mgr Łukasz WESTPHAL²

dr hab. Anna WESOŁOWSKA¹

¹ Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum,

² Poznańskie Zakłady Zielarskie „Herbapol” S.A. w Poznaniu

e-mail: mfmpawlo@cyf-kr.edu.pl

Rimonabant – the first cannabinoid receptor CB₁ antagonist

Streszczenie. Otyłość jest chorobą przewlekłą, która stanowi poważny i wzrastający problem społeczny, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych. Obecnie stosowane w tej choroby terapie nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. Pojawienie się nowej klasy leków przeciw otyłości – antagonistów receptora kanabinoidowego CB₁ – wydawało się dla badaczy poszukujących skutecznych dróg leczenia tej choroby znaczącym krokiem naprzód. Wyniki badań klinicznych były obiecujące. Pierwszym lekiem z tej klasy był rimonabant, selektywny antagonist receptoru kanabinoidowego CB₁, wprowadzony do leczenia europejskiego pod koniec lipca 2006 roku. W 2008 roku lek ten był dostępny w 56 krajach. Głównym jego wskazaniem było leczenie otyłości, szczególnie skuteczne w połączeniu z dietą i modyfikacją stylu życia u pacjentów ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) powyżej 30, lub z BMI powyżej 27, przy współistniejącym ryzyku cukrzycy typu 2 lub dyslipidemii. Dnia 23 października 2008 roku Europejska Agencja Leków (EMA) odradziła przepisywanie rimonabantu ze względu na zwiększone ryzyko samobójstw pacjentów przyjmujących ten preparat, a firma farmaceutyczna Sanofi-Aventis wycofała go z dystrybucji.

Słowa kluczowe: otyłość, receptor kanabinoidowy CB₁, rimonabant, wskaźnik masy ciała.

Summary. Obesity is a long drawn-out illness, which constitutes a growing problem in the developed countries. There are known many therapeutic strategies but their efficiency still is not satisfactory. A new class of drugs – antagonists of cannabinoid CB₁ receptor – has been lately taken into consideration by researchers. The results of the clinical studies were promising, and it seemed that substances from this class could be successfully used in the therapy of obesity. The first selective CB₁ antagonist – rimonabant has been available since the end of July 2006 in Europe. As of 2008 the drug was available in 56 countries of the world. It was indicated for use in conjunction with diet and exercise for patients with a body mass index (BMI) greater than 30, or patients with a BMI greater than 27 with associated risk factors, such as type 2 diabetes or dyslipidaemia. On October 23, 2008, the European Medicines Agency (EMA) released a press message stating that its Committee for Medical Products for Human Use had concluded that the benefits of rimonabant no longer outweighed its risks, namely for suicide. Sanofi-Aventis later released a press statement stating that the use of the drug had been suspended.

Keywords: obesity, cannabinoid receptor CB₁, rimonabant, body mass index.

Otyłość jest chorobą przewlekłą, która stanowi narastający problem społeczny w krajach wysoko rozwiniętych. Ponad miliard mieszkańców Ziemi ma nadwagę, a 300 milionów jest otyłych. W rozwoju tego schorzenia odgrywają rolę zarówno czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Choroba ta cechuje się znacznym przyrostem masy ciała, którego konsekwencją jest zachwianie prawidłowych czynności fizjologicznych organizmu, prowadzące do powstawania wielu innych, groźnych jednostek chorobowych, będących istotną przyczyną śmiertelności w bogatych krajach.

Najbardziej użytecznym parametrem określającym prawidłową masę ciała jest wskaźnik BMI (ang. *Body Mass Index*) obliczany ze wzoru: masa ciała w kg / wzrost w m². Wartości w granicach 20 są wykładnikiem prawidłowej masy ciała, wartości BMI w granicach do 25 definiują nadwagę, zaś w przypadku, gdy indeks BMI przekracza 30, mamy do czynienia z otyłością. Wprawdzie istnieją rozbieżności dotyczące zakresów prawidłowych wartości BMI określających status poszczególnych osób, ale wiadomo, że wartość BMI > 25 wiąże się z istotnym wzrostem zachorowań np. na cukrzycę insulinozależną (typu 2), chorobę niedokrwienną serca, nadciśnienie tętnicze, choroby nowotworowe oraz w mniejszym stopniu schorzenia układu kostnego.

Zmniejszenie masy ciała u człowieka otyłego lub z nadwagą przynosi poprawę parametrów metabolicznych, przede wszystkim poziomu lipidów w osoczu, stężenia frakcji HDL (tzw. dobrego) cholesterolu, poziomu glukozy, czego konsekwencją jest ogólna poprawa czynności fizycznych i psychicznych. Przyjmuje się, że zmniejszenie masy ciała o 10 kg powoduje spadek umieralności ogólnej o 20%. Ponadto spadek umieralności, której przyczyną są powikłania w przebiegu cukrzycy, może dochodzić do 30%, a spadek umieralności, której przyczyną są nowotwory charakterystyczne w przypadku otyłości, do 40%. Choć nie ulega wątpliwości, że otyłość musi być bezwarunkowo leczona, stanowi to jednak

problem. Leczenie otyłości nie należy bowiem do najłatwiejszych terapii. Istnieje wprawdzie wiele strategii bazujących na metodach dietetycznych, farmakologicznych, chirurgicznych i psychoterapeutycznych, ale generalnie ujmując, skuteczność tych terapii nie jest zadowalająca. Przyczyną tego jest niepełna znajomość fizjologicznych i molekularnych mechanizmów leżących u źródła tego zjawiska. Wiadomo, że w procesach regulacji masy ciała bierze udział wiele skomplikowanych mechanizmów fizjologicznych, takich jak będący w ostatnich latach przedmiotem zainteresowania badaczy mechanizm obrotu leptyną, regulacja aktywności lipazy lipoproteinowej czy będący wielką nadzieją hormon neuropeptydowy PYY3-36 wydzielany przez komórki wyściełające jelita.

Wydaje się, że kluczowe znaczenie dla rozwoju otyłości mają procesy fizjologiczne przebiegające na poziomie ośrodkowego układu nerwowego, w tym mechanizmy fizjologiczne regulujące ilość spożywanego pokarmu, w których istotną rolę odgrywa podwzgórze. W tym właśnie regionie mózgu mieści się ośrodek pokarmowy składający się z dwóch podjednostek: głodu i sytości, powiązanych siecią ujemnych sprzężeń zwrotnych. Pod względem anatomicznym ośrodek sytości stanowi kompleks jąder brzuszno-przyśrodkowych podwzgórza, zaś ośrodek głodu – kompleks jąder bocznych. Do ośrodków tych docierają bodźce aferentne, informujące o stanie równowagi energetycznej ustroju, a w transmisji tej bierze udział układ noradrenergiczny i serotonergiczny [1]. Pobudzenie ośrodka sytości jest związane z aktywacją receptorów adrenergicznych beta₁ oraz serotonergicznych typu 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} [1, 2].

W minionych kilkunastu latach, w leczeniu otyłości szeroko stosowano pochodne amfetaminy nasilające transmisję noradrenergiczną i serotonergiczną (np. dekсамfetamina, fenmetrazyna) oraz pochodne oddziałujące selektywnie na układ serotonergiczny (np. fenfluramina, deksfenfluramina, chlorfentermina). Terapia tymi lekami cechowała się występowaniem

Kluczowe znaczenie dla rozwoju otyłości mają procesy fizjologiczne przebiegające na poziomie ośrodkowego układu nerwowego, w tym mechanizmy fizjologiczne regulujące ilość spożywanego pokarmu, w których istotną rolę odgrywa podwzgórze.



- poważnych objawów niepożądanych, jak nadciśnienie płucne, zwiększone ryzyko zaburzeń pracy zastawek serca czy wysoki potencjał uzależniający pochodnych amfetaminy, czego konsekwencją było zaniechanie stosowania tych preparatów w wielu krajach, w tym i w Polsce.

Nowszą generacją leków, mającą zastosowanie obecnie, są inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, do których należy zmniejszająca apetyt sibutramina (*Meridia*). Sibutramina, stymulując uczucie sytości i zwiększając wydatek energetyczny, powoduje najwyżej

10-procentowy spadek wagi ciała, ale można ją stosować zaledwie przez rok i tylko u osób, które nie cierpią na chorobę wieńcową serca, gdyż podnosi ona ciśnienie krwi i może wywoływać tachykardię. Oprócz sibutraminy działanie anorektyczne (zmniejszające łaknienie) wykazują leki należące do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*), jak np. fluoksetyna, ale typowym wskazaniem dla ich stosowania jest depresja.

Innym lekiem dopuszczonym do leczenia otyłości jest orlistat. Preparat ten działa obwodowo poprzez hamowanie aktywności enzymów trawiennych należących do lipaz, co blokuje hydrolizę tłuszczów spożywanych z pokarmem, do monoglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych, tym samym prowadząc do zahamowania ich jelitowego wchłaniania. Po zastosowaniu leku możliwe jest wystąpienie żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych. Podczas stosowania leku wskazana jest suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

Nadal prowadzone są badania mające na celu wprowadzenie do terapii otyłości nowych związków, o mechanizmach działania odmiennych niż grupy związków wspomnianych powyżej. Poszukuje się substancji posiadających właściwości inhibitorów peptydazy inaktywującej cholecystokinę,

analogów leptyny (białka wydzielanego przez komórki tłuszczowe i kodowanego przez gen *ob* (ang. *obesity* – otyłość)), selektywnych antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₆, antagonistów galaniny – polipeptydu zwiększającego apetyt na pokarmy kaloryczne, zwłaszcza tłuszcze, czy antagonistów dynorfiny [2].

Odkryty przez firmę Sanofi-Aventis rimonabant jest związkiem wykazującym cechy selektywnego antagonisty receptora kanabinoidowego CB₁ i pierwszym lekiem o takim mechanizmie działania, który został dopuszczony do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej w lipcu 2006 roku, a od roku 2008 był dostępny w 56 krajach całego świata. Układ endokanabinoidowy jest układem fizjologicznym, który wpływa na równowagę energetyczną, metabolizm glukozy i lipidów oraz masę ciała. W komórkach nerwowych znajdujących się w układzie mezolimbicznym mózgu moduluje on spożycie pokarmów bardzo smacznych, słodkich i tłustych.

Rimonabant (nazwa kodowa SR 141716A, nazwa handlowa Acomplia), pochodna 1,5-diarylopirazolu, został po raz pierwszy opisany w 1994 roku. Badania na zwierzętach wykazały, że selektywna blokada receptora kanabinoidowego CB₁ osłabia percepcję wartości apetytywnej „pozytywnych wzmacniaczy” – np. pokarmu czy narkotyków (kokaina, morfina) [3]. Receptor kanabinoidowy CB₁ jest receptorem metabotropowym, ujemnie związanym z białkiem G, którego aktywacja prowadzi do zahamowania aktywności cykazy adenylationowej. Poprzez receptor CB₁ mogą być regulowane zarówno napięciowo zależne kanały wapniowe jak i kanały potasowe, co prowadzi do wzrostu pobudliwości komórek nerwowych i uwalniania neuroprzekaźników [4, 5]. Receptor CB₁ występuje głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, jest gęsto rozmieszczony w zwojach podstawy, mózdzku i w hipokampie, także w jądrze migdałowatym i podwzgórzu [5]. Obecność tego receptora w podwzgórzu może wpływać na fizjologię ośrodkowych procesów

Oprócz sibutraminy działanie anorektyczne (zmniejszające łaknienie) wykazują leki należące do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*), jak np. fluoksetyna, ale typowym wskazaniem dla ich stosowania jest depresja.

- ▶ regulujących pobieranie pokarmu, jego metabolizm, regulację masy ciała oraz oporności na insulinę. Z tego względu receptor ten wydaje się idealnym celem dla potencjalnych leków, w tym mogących znaleźć zastosowanie w leczeniu otyłości.

Endogennym neuroprzekaznikiem dla receptora CB₁ jest anandamid – związek należący do grupy długoołańcuchowych pochodnych

N-acyloetanoloaminy. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że anandamid, zsyntetyzowany i uwalniany w jądrach podwzgórza, stymuluje pobieranie pokarmu [6]. Faktem przemawiającym za istotną rolą receptora CB₁ w kontroli procesów związanych z pobieraniem pokarmu i kontrolą bilansu energetycznego jest znany od stuleci efekt nasilonego apetytu, charakterystyczny dla konsumentów przetworów z konopii indyjskich, występujący w krótkim okresie czasu po intoksykacji. Fakt ten został potwierdzony naukowo w ubiegłym stuleciu [7].

Rimonabant nie jest typowym antagonistą receptora CB₁, lecz wykazuje cechy odwróconego agonisty tego receptora, powodując zmianę konstytutywnej aktywności receptora w przypadku nieobecności agonisty, jednocześnie blokując efekty wywołane przez substancje o działaniu agonistycznym. Ma on zdolność wiązania się z receptorem CB₁, zarówno w jego stanie aktywnym jak i nieaktywnym, przy czym wykazuje znacznie większe powinowactwo do receptora znajdującego się w stanie nieaktywnym [8].

Celem badań klinicznych rimonabantu było ustalenie jego roli w redukcji masy ciała, podtrzymaniu obniżenia tego parametru wywołanego lekiem i zapobieganie nawrotom przyrostu masy ciała, a także poprawa parametrów ryzyka chorób związanych z otyłością – np. cukrzycy czy dyslipidemii. Badania kliniczne (RIO-Europe, ang. *Rimonabant in Obesity-Europe*) przeprowadzone z zastosowaniem podwójnej ślepej próby przy użyciu placebo, w którym uczestniczyła grupa pacjentów (o wartościach wskaźnika BMI > 27) z nadciśnie-

niem tętniczym i/lub leczoną/nieleczoną dyslipidemią wykazały, że rimonabant, zastosowany w dawce 20 mg dziennie wraz z niskokaloryczną dietą i zwiększoną aktywnością fizyczną przez okres 1 roku, powoduje znaczący spadek masy ciała, wzrost poziomu HDL cholesterolu, spadek poziomu trójglicerydów oraz spadek oporności na insulinę. Ponadto leczenie rimonabantem było związane ze znaczącym zmniejszeniem obwodu w pasie, co jest uznanym wskaźnikiem zawartości tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej. Rimonabant był generalnie dobrze tolerowany, objawy niepożądane były słabo nasilone i miały przemijający charakter [9]. Podobne badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (RIO-North America) w okresie dwuletnim dały w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa rimonabantu zbliżone rezultaty [10].

Kolejnym potencjalnym zastosowaniem tego leku jest terapia cukrzycy typu 2. Badania kliniczne (RIO-Diabetes) przeprowadzone w okresie jednego roku z udziałem 1045 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, leczonych metforminą albo pochodnymi sulfonilomocznika, wykazały znaczącą redukcję poziomu hemoglobiny glikozylowanej (HbA_{1c}), retrospektywnego wskaźnika glikemii, który odzwierciedla średnie stężenia glukozy we krwi w ciągu poprzednich 120 dni, czyli średniego czasu życia erycytu. Zaobserwowano również wyraźny spadek masy ciała pacjentów, zmniejszenie obwodu w pasie, a także poprawę w zakresie takich czynników ryzyka jak poziom trójglicerydów i frakcji HDL cholesterolu [11]. Prawidłowe wartości tych parametrów są niezmiernie istotne dla skutecznej terapii cukrzycy typu 2 i zmniejszeniu ryzyka powstawania jej przewlekłych powikłań. Tak więc znaczenie rimonabantu w terapii tego schorzenia wydaje się olbrzymie.

Oprócz opisanego powyżej wpływu redukującego masę ciała rimonabant cechuje zdolność zmniejszania motywacji do konsumpcji substancji uzależniających, w tym nikotyny. Dziesięciodobne badanie kliniczne STRATUS (ang. *Studies with*

Celem badań klinicznych rimonabantu było ustalenie jego roli w redukcji masy ciała, podtrzymaniu obniżenia tego parametru wywołanego lekiem i zapobieganie nawrotom przyrostu masy ciała, a także poprawa parametrów ryzyka chorób związanych z otyłością – np. cukrzycy czy dyslipidemii.

Rimonabant and Tobacco Use), przeprowadzone na 787 osobach palących paczkę papierosów dziennie przez okres od 11 do 24 lat, wykazały wysoką skuteczność badanego preparatu jako środka ułatwiającego zaprzestanie palenia tytoniu. Wykazano przewagę rimonabantu nad nikotynową terapią zastępczą. Duże znaczenie ma również fakt, że podczas terapii tym preparatem nie tylko nie zaobserwowano wzrostu masy ciała, ale wręcz jej spadek [12], co ma bardzo istotne znaczenie dla osób rzucających palenie tytoniu.

Badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że rimonabant zmniejsza konsumpcję alkoholu w modelach uzależnień [13, 14]. Podczas badań na zwierzętach wykazano również, że rimonabant zmniejsza nagradzający wpływ opiatów, co sugeruje, że może okazać się skutecznym lekiem w leczeniu uzależnień narkotykowych a także innych rodzajów uzależnień u ludzi [15].

W zasadzie nie istnieją leki całkowicie pozbawione działań niepożądanych. Dotyczy to również rimonabantu. Jego działania uboczne można podzielić na trzy grupy:

- psychiatryczne: zmiany nastroju z objawami depresji, łagodnie lub umiarkowanie nasilone zaburzenia depresyjne, lęk i drażliwość;
- żołądkowo-jelitowe: nudności;
- neurologiczne: bóle i zawroty głowy.

Dodatkowo układ endokannabinoidowy wykazuje działanie neuroprotekcyjne, chroniąc nasz ośrodkowy układ nerwowy przed rozwojem chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroby Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona czy stwardnienie rozsiane. Hipotetyzując: rimonabant, który jest antagonistą receptora endokannabinoidowego CB₁, mógłby ułatwiać ujawnienie się tych chorób u pacjentów z predyspozycją genetyczną.

Wydawało się, że szerokie zastosowanie rimonabantu okaże się przełomem w leczeniu otyłości i różnych typów uzależnień, będących obecnie istotnym problemem społecznym krajów wysoko rozwiniętych. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) nie dopuściła rimonabantu do lecz-

nictwa w Stanach Zjednoczonych. Wykazała bowiem, że u 26% pacjentów biorących 20 mg rimonabantu dziennie pojawiały się psychiatryczne działania niepożądane, głównie depresja i lęk, w porównaniu z 14% pacjentów z grupy kontrolnej. Z danych klinicznych FDA wynioskowała, że stosowanie 20 mg rimonabantu niesie ze sobą zwiększone ryzyko myśli i prób samobójczych [16]. Dokładniejsze badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii latem 2008 roku wykazały, że wśród pacjentów z nadwagą lub otyłością, przyjmujących rimonabant, było 5 prób samobójczych w porównaniu z jedną taką próbą w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Na podstawie tych badań klinicznych i danych pochodzących z firmy Sanofi-Aventis, 23 października 2008 roku Europejska Agencja Leków (EMA) odradziła przepisywanie rimonabantu pacjentom i preparat został wycofany ze sprzedaży. Dodatkowo – jak donosi EMA – skuteczność kliniczna Acomplii nie była tak wysoka, jak się wydawało na podstawie wcześniejszych badań, a powikłania psychiatryczne niosły ze sobą zbyt duże ryzyko. Mimo tej dyskwalifikacji preparatu Acomplia na rynku farmaceutycznym można z całą pewnością stwierdzić, że pojawią się kolejne związki o mechanizmie działania wiązonym z wpływem na receptor kanabinoidowy, ale o odmiennej niż rimonabant aktywności wewnętrznej.

Układ endokannabinoidowy wykazuje działanie neuroprotekcyjne, chroniąc nasz ośrodkowy układ nerwowy przed rozwojem chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroby Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona czy stwardnienie rozsiane.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Maciej Pawłowski
Katedra Chemii Farmaceutycznej,
Uniwersytet Jagielloński, CM
ul. Medyczna 9
68-812 Kraków
tel. 012 62 05 531

Piśmiennictwo:

1. Daniluk U., Kaczmarek M., Wasilewska J., i wsp.: *Fizjologiczne i patologiczne mechanizmy regulujące łaknienie u człowieka*, *Terapia*, 1, 2 (116), 2002.
2. Białkowska M.: *Leczenie farmakologiczne otyłości- przeszłość, terażniejszość, przyszłość*, *Postępy Nauk Medycznych* 3/2000.

www.cza.pl
cza@cza.pl

Prenumerując



inwestujesz w siebie
i w swoją aptekę

Uwaga:

„Czasopismo Aptekarskie”
dostępne jest wyłącznie
w prenumeracie redakcyjnej!

Na wszelkie pytania
odpowiadamy pod telefonem:

Zofia Soborowska **022 879-98-69**

lub Jadwiga Szymańska **0-601-986-688**

3. Chaperon F., Thiebot M.: *Behavioral effects of cannabinoid agents in animals*, Crit. Rev. Neurobiol., 13(3):243-81, 1999.
4. Matsuda L., Lolait S., Brownstein M., i wsp.: *Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA*, Nature, 346, 561-64, 1990.
5. Baker D., Pryce G., Giovannoni G., i wsp.: *The therapeutic potential of cannabis*, Lancet Neurology, 2, 291-98, 2003.
6. Hao S., Avraham Y., Mechoulam R., i wsp.: *Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice*, Eur. J. Pharmacol., 392(3):147-56, 2000.
7. Cota D., Marsicano G., Lutz B. i wsp.: *Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake*, International Journal of Obesity, 27, 289-301, 2003.
8. Lewis D.: *Cannabinoid Receptor G Protein-Coupling and Inverse Agonism*, Current Neuropharmacology, 2, 1, 31-36, 2004.
9. Van Gaal L., Rissanen A., Scheen A. i wsp.: *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*. The Lancet, 365, 1389-1397, 2005.
10. Pi-Sunyer F. X.: *RIO-NA: Rimonabant In Obesity – North America*, American Heart Association 2004 Annual Scientific Sessions, November 7-10, 2004, New Orleans, Louisiana., MEDSCAPE.
11. *Rimonabant study shows significant improvement cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes, s in HbA1c and Results from RIO-Diabetes trial presented at the annual congress of the American Diabetes Association in San Diego*, Published: Sunday, 12-Jun-2005, News-Medical.Net.
12. Peck P.: *Rimonabant Helps for Smoking Cessation, Weight Loss, ACC 53rd Annual Scientific Session: Late-breaking clinical trials*. Presented March 9, 2004, MEDSCAPE
13. Kenna G., Mcgeary J., Swift R.: *Pharmacotherapy, Pharmacogenomics, and the Future of Alcohol Dependence Treatment*, Am. J. Health-Syst. Pharm. 61(21):2272-2279, 2004.
14. Wang L., Liu J., Harvey-White J. i wsp.: *Endocannabinoid signaling via cannabinoid receptor 1 is involved in ethanol preference and its age-dependent decline in mice*. Proc. Natl. Acad. Sci USA 100,1393-8, 2003.
15. Le Foll B., Goldberg S.: *Cannabinoid CB₁ Receptor Antagonists as Promising New Medications for Drug Dependence*, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, first published on November 3, 2004, DOI: 10.1124/jpet.104.0720, 312, 875-883.
16. Leite C.E., Mocelin C.A., Petersen G.O., Leal M.B., Thiesen F.V.: *Rimonabant: an antagonist drug of the endocannabinoid system for the treatment of obesity*, Pharmacol. Rep. 2009, 61, 217-224.