

Симпатическая нервная система, ожирение и артериальная гипертензия. Возможности терапии

А.О. Конради

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург

Ожирение и активность симпатической нервной системы

В настоящее время существуют убедительные доказательства независимой связи активности симпатической нервной системы (СНС) с ожирением, а также участия данной системы в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) при ожирении. Не менее 40 исследований было посвящено изучению активности СНС при ожирении, в которых суммарно было показано, что концентрация норадреналина плазмы у больных ожирением выше, чем в контрольной группе [1]. В крупном популяционном исследовании (Normative Aging Study) было отмечено, что суточная экскреция норадреналина у больных ожирением существенно выше, чем у лиц с нормальной массой тела [2]. Известно также, что снижение массы тела сопровождается уменьшением экскреции норадреналина [3]. Позднее было показано, что имеются органические особенности активации СНС при ожирении. В частности, симпатическая импульсация к почке при ожирении повышена, по крайней мере, в два раза в сравнении с лицами с нормальной массой тела [4–5], кроме этого имеются признаки гиперфункции симпатических нервов, иннервирующих кожу и скелетные мышцы [6–7]. Однако импульсация к сердцу у лиц с ожирением без АГ не только не увеличена, но составляет около 50% от таковой у здоровых лиц [4–5]. Однако при сочетании с артериальной гипертензией (АГ) имеется повышение симпатической импульсации к сердцу более чем в два раза в сравнении с тучными пациентами без АГ и на 25% от нормы [5]. В более поздних работах этих же авторов было выявлено, что ассоциация ожирения и артериальной гипертензии не только усиливает симпатическую активацию, но и сопровождается нарушениями барорецепторного рефлекса [8].

Поскольку только центральное (андроидное) ожирение является фактором риска сердечно-сосудистой патологии и компонентом метаболического синдрома, то логично предположить, что характер распределения жировой ткани может иметь значение для имеющих изменения вегетативной регуляции.

Группой Grassig в 2004 г. [9] были получены данные о том, что центральное (андроидное) ожирение характеризуется более выраженным повышением тонуса СНС в сравнении с периферическим, что не было связано с полом и с изменением барорефлекторных механизмов регуляции, но зато было четко ассоциировано с более выраженной инсулинорезистентностью. Незадолго до этого продемонстрирована корреляция между нейрональной симпатической активностью и количеством висцерального жира [10].

Механизмы повышения активности СНС и артериального давления при ожирении

Патогенетические взаимоотношения между ожирением и активностью СНС чрезвычайно сложны. Само наличие такой взаимосвязи бесспорно, однако механизмы повышения активности СНС при ожирении остаются малоизвестными. Гипотеза Ландсберга [11] (1986) предполагает то обстоятельство, что ожирение сопровождается инсулинорезистентностью, будучи результатом как простого переизбытка, так и предсуществующих особенностей организма, выражающихся уменьшением способности к термогенезу и в целом низким уровнем метаболизма. Уровень метаболизма напрямую связан с количеством поступающих калорий с пищей. Пищевой термогенез направлен на увеличение расхода калорий в случае переизбытка, тогда как при голодании и ограничении калорий происходит снижение уровня основного обмена. Развитие инсулинорезистентности направлено на стабилизацию массы тела, с одной стороны, ограничивая отложение жира и, с другой стороны, увеличивая активность СНС, что ведет к увеличению термогенеза. Иными словами, инсулинорезистентность есть механизм, направленный на ограничение дальнейшего нарастания массы тела. Согласно данной точке зрения, артериальная гипертензия, ассоциированная с ожирением, представляет собой нежелательное следствие активации механизмов восстановления нормального энергетического гомеостаза при ожирении.

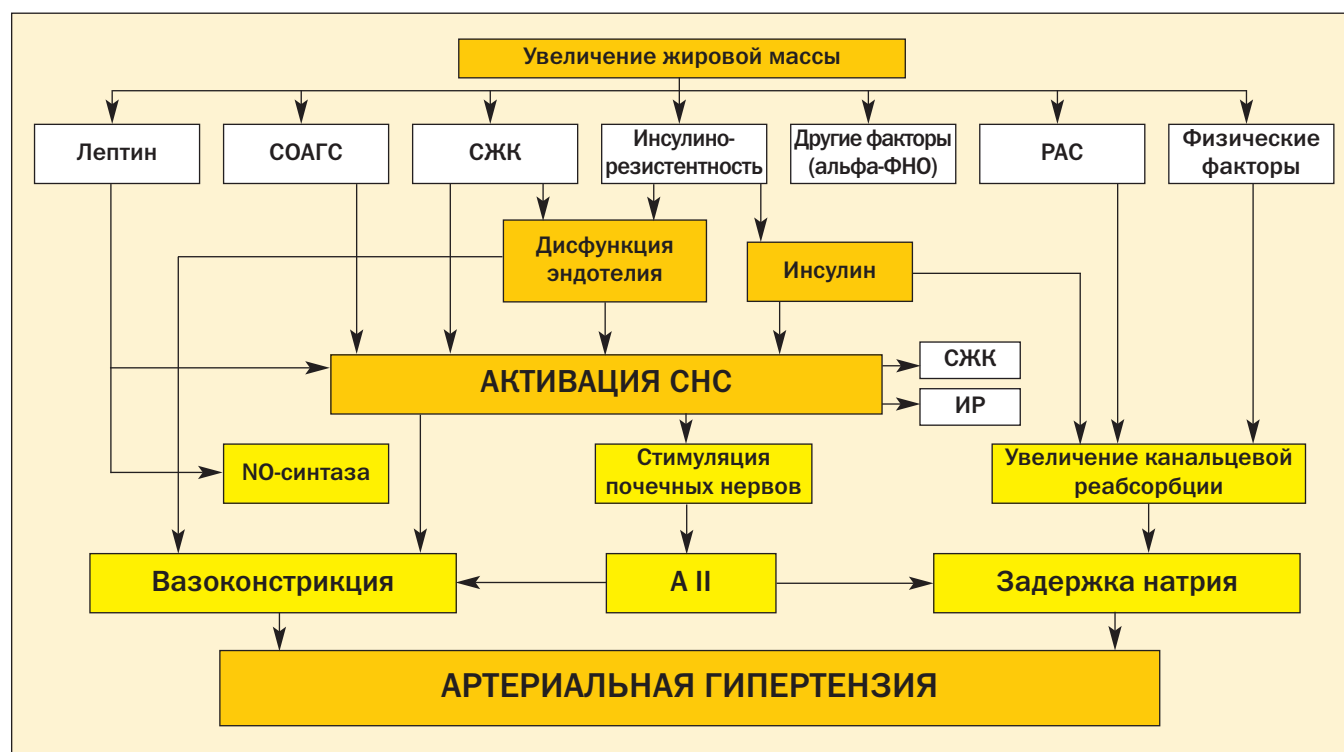


Рис. 1. Патогенез артериальной гипертензии при ожирении

Эта гипотеза подкреплена целым рядом научных фактов. Во-первых, голодание у экспериментальных животных сопровождается понижением активности симпатической нервной системы [11]. Помимо этого, ограничение калоража в питании крыс линии SHR ведет к снижению артериального давления (АД), и, напротив, избыточное питание сопровождается ростом АД до 10%. Высокожировая диета приводит не только к развитию ожирения у собак, но и к гиперинсулинемии и артериальной гипертензии, т.е. формированию модели метаболического синдрома [12]. Переедание у человека также сопровождается увеличением симпатической импульсации [13]. Важно, что характер изменения активности вегетативной нервной системы у человека аналогичен таковому описанному Lansberg L. [11] у экспериментальных животных и включает повышение симпатической импульсации к почкам и скелетной мускулатуре.

Патогенез артериальной гипертензии при ожирении чрезвычайно сложен, но его основной составляющей, так или иначе, является повышение активности СНС (рис. 1). В целом современные представления основываются на том, что все основные факторы, продуцируемые жировой тканью и имеющие отношение к повышению АД, способствуют активации СНС (лептин, свободные жирные кислоты, инсулин). Одним из ведущих механизмов повышения АД при ожирении и соответствующей гиперактивности СНС является активация почечных симпатических нервов [14]. Помимо гиперактивности СНС к усилению реабсорбции натрия может приводить активация РАС, прямое действие инсулина, а также увеличение чисто механической нагрузки на внутрипочечную гемодинамику [1]. Инсулинорезистентность и дисфункция

эндотелия, ассоциированные с ожирением, усугубляют вазоконстрикторные реакции, вызванные симпатической активацией.

Большой вклад в прогипертензивный и просимпатический эффекты ожирения вносит гормон лептин, вырабатываемый адипоцитами.

Жировая ткань по современным представлениям активно участвует в регуляции аппетита, активности прессорных и депрессорных систем, метаболизме жиров и углеводов. Количество известных гормонов и биологически активных веществ, самостоятельно вырабатываемых жировой тканью постоянно увеличивается. Основным из них сегодня считаются лептин, фактор некроза опухолей альфа, ангиотензиноген, адипонектин и резистин. Именно лептину отводится ведущая роль в осуществлении участия жировой ткани в регуляции параметров гемодинамики и активности СНС.

Уровень лептина повышен при ожирении, что потенциально ведет к увеличению активности СНС и повышению АД. В целом физиологическая роль лептина еще находится в стадии изучения. Интересно, что у лиц с ожирением, но дефицитом лептина, что наблюдается крайне редко, имеются низкие уровни АД, что косвенно подтверждает роль лептина в развитии АГ [15]. Высокий уровень лептина у больных ожирением предполагает наличие у этой категории пациентов лептинорезистентности, которая касается лишь метаболических эффектов данного гормона, т.е. является селективной. Гиперлептинемия в сочетании с селективной лептинорезистентностью может иметь непосредственное отношение к задержке жидкости, АГ, гипертрофии сердца и сосудистой стенки и аритмиям у больных ожирением, что реализуется посредством гиперактивности СНС.

Классическая гипотеза участия гиперинсулинемии в патогенезе артериальной гипертензии при метаболическом синдроме основана на представлении об активации СНС [16]. АГ и гиперинсулинемия тесно соседствуют друг с другом. Возможно наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности у пациентов с АГ даже при нормальной массе тела. Инсулину приписывается вазоконстрикторный эффект за счет стимуляции СНС, в первую очередь в скелетной мускулатуре. Показана непосредственная роль инсулина в регуляции СНС [17]. При этом следует иметь в виду, что инсулин обладает и вазодилаторным действием, опосредованным рецепторами на эндотелии, вызывая в норме инсулинзависимую вазодилатацию. При АГ и ожирении этот баланс сдвигается в сторону преобладания вазоконстрикции.

Считается, что СНС также является существенным звеном патогенеза инсулинорезистентности. Катехоламины стимулируют гликогенолиз и глюконеогенез в печени и ингибируют высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы, одновременно нарушая периферическую утилизацию глюкозы скелетными мышцами. Инсулинорезистентность ведет к разрушению триглицеридов и выходу свободных жирных кислот. Как следствие этого, в печени ускоряется синтез триглицеридов и их конвертация в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). СЖК еще более угнетают высвобождение инсулина из β -клеток и усугубляют нарушение толерантности к глюкозе. Помимо эффектов на уровне печени, β -клеток поджелудочной железы симпатической активации отводится роль в ухудшении периферического кровотока и ухудшении доставки энергетических субстратов в ткани. В работе Masuo K. и соавт. [18] было показано, что уже за 10 лет до повышения артериального давления происходит первоначальное повышение активности СНС, но не уровня инсулина (1997). Косвенным доказательством роли СНС в развитии инсулинорезистентности является ее усугубление при лечении бета-блокаторами и уменьшение на фоне альфа-блокаторов [19]. Но существует и обратный процесс, а именно стимуляция симпатической активности в результате гиперинсулинемии.

Инсулинорезистентность при ожирении также относительно гетерогенна (селективна) (см. рис. 2). Важно, что больные ожирением инсулинорезистентны в отношении потребления глюкозы в скелетной мускулатуре, но не имеют инсулинорезистентности в аспекте действия инсулина в ЦНС и активации СНС [20]. Косвенным доказательством участия инсулина в патогенезе АГ при ожирении является то, что при снижении уровня инсулина путем ограничения калорий, или остро при введении соматостатина происходит как снижение активности СНС, так и падение АД [21–22].

Гипотеза участия симпатической нервной системы в происхождении компонентов метаболического синдрома была высказана достаточно давно. Сегодня имеются доказательства того, что увеличение активности СНС в ответ на ряд стимулов, по крайней мере, частично модулируется центральными механизмами с вовлечением гипоталамо-гипофизарной системы

(ГГС) [23]. Не исключается, что в основе вегетативных нарушений при метаболическом синдроме лежит барорефлекторная дисфункция [24].

Ряд исследований свидетельствует о возможной роли некоторых новых пептидов в развитии сердечно-сосудистой патологии при ожирении. Так, с артериальной гипертензией ассоциирован низкий уровень грелина [25] (Poykko S., 2003) и адипонектина [26] (Iwashima Y., 2004). Грелин и адипонектин могут участвовать в регуляции артериального давления через различные механизмы, включая изменение активности симпатической нервной системы. Соотношение гормонов щитовидной железы (Т3/Т4) тесно связано с потреблением калорий, особенно углеводов. Оно быстро нарастает при еде и снижается при голодании [13]. Не исключается, что повышение активности СНС во время еды связано с изменением активности гормонов щитовидной железы, что, однако, требует проверки.

Не исключается также участие системы эндорфинов в модуляции симпатической активности при ожирении [27]. Опиоидные агонисты в этой ситуации могут выступать как модуляторы активности СНС [28].

Синдром обструктивных апноэ во сне, ожирение и активность СНС

Множество других факторов может способствовать активации СНС при ожирении. Среди них в последние годы ведущее место отводится синдрому обструктивных апноэ/гипопноэ во сне (СОАГС). Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАГС) встречается по разным данным у 4–25% мужчин и 2–4% женщин, соответственно, при этом наиболее часто нарушения дыхания во сне наблюдаются у пациентов в возрасте от 45 до 65 лет [29].

Обструктивные апноэ/гипопноэ характеризуются повторными эпизодами прекращения дыхания во время сна вследствие коллапса глотки при сохраненных движениях дыхательной мускулатуры и сопровождается снижением насыщения крови кислородом. В настоящее время СОАГС рассматривается как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, и в 1998 г. Ян Вилкоккс предложил объединить СОАГС с другими известными факторами риска и преобразовать метаболический синдром X в синдром Z [30]. Среди основных механизмов влияния СОАГС на развитие метаболических нарушений и АГ рассматривается повышение активности СНС вследствие эпизодов гипоксии и гиперкапнии во время сна и частых пробуждений [31–33]. Повышение активности СНС у больных с СОАГС также подтверждается данными клинических исследований с использованием микронейрографии симпатических нервов, оценки вариабельности сердечного ритма и измерением концентрации катехоламинов в плазме крови и моче [31]. При этом в некоторых исследованиях было отмечено уменьшение активности СНС на фоне патогенетического лечения СИПАП-терапией в течение 6 месяцев [34].

Существует мнение, что наличие синдрома обструктивных апноэ объясняет повышение актив-

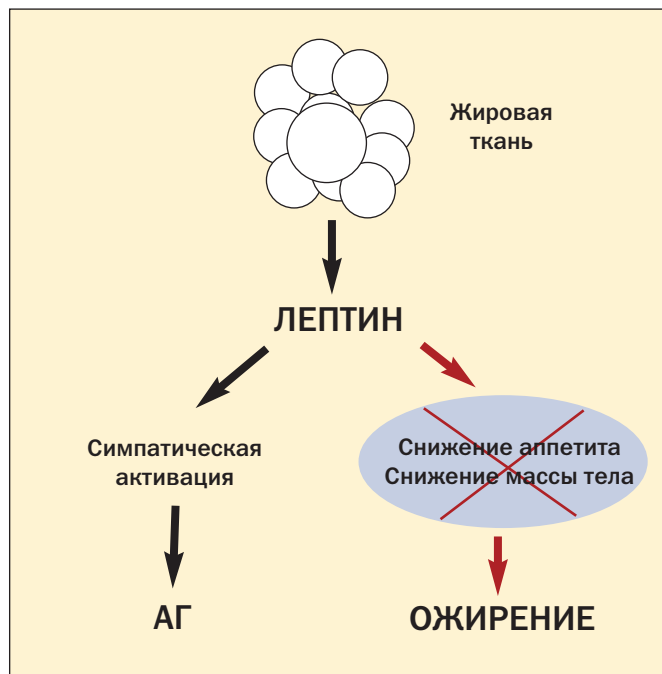


Рис. 2. Концепция селективной лептинорезистентности

ности СНС при ожирении [35]. Оно основывается на том, что вне синдрома апноэ активность СНС при ожирении остается нормальной. В то же время некоторые авторы предполагают, что, напротив, повышение активности СНС у больных с нарушением дыхания во сне связано с сопутствующим ожирением. Однако, по данным популяционных исследований, больные с СОАГС характеризуются значительно большей мышечной симпатической активностью и суточной экскрецией метанефринов с мочой, по сравнению с сопоставимыми по массе тела пациентами без нарушений дыхания во сне [33]. Более того, у больных с СОАГС повышение активности СНС сохраняется и в течение дня, когда эпизодов апноэ и гипоксии не возникает [33].

Собственные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СОАГС значения низкочастотного компонента спектра ВСР и симпатовагального индекса, в большей степени отражающих активность симпатической нервной системы, были выше, по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне ($317,8 \pm 34,8$ и $251,3 \pm 23,0$, $p=0,0001$; $2,5 \pm 0,8$ и $1,9 \pm 0,5$, $p=0,01$, соответственно). При анализе подгрупп по степени тяжести нарушений дыхания во сне было установлено, что значение низкочастотного компонента спектра возрастает с увеличением тяжести синдрома обструктивных апноэ/гипопноэ во сне ($KW=13,17$, $p=0,001$).

Нами также показано, что у больных с СОАГС имеется повышение уровня инсулина в плазме крови натошак по сравнению с контрольной группой ($25,8 \pm 6,3$ и $15,7 \pm 6,9$ мкЕд/мл, соответственно; $p=0,001$). При оценке связи с другими компонентами метаболического синдрома у пациентов с СОАГС установлена ассоциация низкочастотного компонента спектра ВСР с уровнем инсулина в плазме крови, уровнем С-реактивного белка ($r=0,422$, $p=0,001$;

$r=0,388$, $p=0,02$, соответственно), а также параметрами суточного мониторинга АД.

Уровень лептина в сыворотке крови был выше у больных с СОАГС по сравнению с контрольной группой ($36,6 \pm 9,4$ и $23,3 \pm 7,7$ нг/мл, соответственно; $p=0,01$). При корреляционном анализе у пациентов с СОАГС установлена связь уровня лептина с индексом апноэ/гипопноэ ($r=0,475$, $p<0,0001$). Также обращала на себя внимание связь уровня лептина со значением низкочастотного компонента спектра при спектральном анализе вариабельности сердечного ритма в покое у больных с нарушением дыхания во сне ($r=0,506$, $p=0,001$).

Таким образом, собственные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с нарушениями дыхания во сне, ожирением и АГ наблюдается более значимое повышение активности симпатической нервной системы по сравнению с больными без СОАГС. Повышение активности симпатической нервной системы ассоциировано с индексом апноэ/гипопноэ, гемодинамическими параметрами, уровнем инсулина и лептина, что может говорить о роли СОАГС в развитии различных компонентов метаболического синдрома.

Лечение артериальной гипертензии у больных ожирением

Принимая во внимание четкую связь между активацией СНС, АГ, ожирением и метаболическими нарушениями, очевидно, что изменение образа жизни у этой категории больных является наиболее принципиальным аспектом лечения и приводит к существенному снижению уровня риска атеросклеротических осложнений. Снижение массы тела и регулярные аэробные физические нагрузки доказано способствуют снижению уровня АД, уменьшению инсулинорезистентности и уменьшению проявлению гиперактивности СНС у больных с АГ и ожирением.

В отношении медикаментозного лечения артериальной гипертензии у больных ожирением и метаболическими нарушениями, включая больных с так называемым метаболическим синдромом, существует две принципиально различные точки зрения [36]. Одна из них придерживается концепции отсутствия каких-либо преимуществ у отдельных классов антигипертензивных препаратов в лечении АГ, основываясь на тезисе о преимущественной роли снижения АД в уменьшении уровня риска у больных с АГ. Другая точка зрения, которая в последние годы становится все более обоснованной, предполагает выбор лекарственных препаратов для таких пациентов с учетом сопутствующих метаболических нарушений, а также с учетом возможной динамики массы тела на фоне терапии.

Бета-блокаторы и диуретики являются наиболее «старыми» из антигипертензивных препаратов, и их эффекты, в том числе метаболические, изучены достаточно хорошо. При этом хорошо известно, что длительное применение обоих классов лекарственных препаратов сопровождается усугублением инсулинорезистентности и дислипидемии, повы-

Таблица

«Кандидатные» лекарственные препараты для лечения ожирения

Препараты, действующие на уровне ЦНС

Сибутрамин

Аналоги лептина

Агонисты рецепторов к меланокортину 2 и 4

Аналоги гастроинтестинального пептида

Аналоги пептида YY

Антагонисты грелина

Агонисты рецепторов к холецистокинину

Агонисты соматостатиновых рецепторов

Панкреатический амин

Антидепрессанты

Противоэпилептические средства

Препараты, влияющие на всасывание пищи – орлистат**Препараты, повышающие энерготраты**

Агонисты бета-подтипа рецепторов к тиреоидным гормонам

Агонисты бета-3-адренорецепторов

PPRδ-агонисты

шением риска развития сахарного диабета, а использование бета-блокаторов — прибавкой массы тела [37]. При этом следует иметь в виду, что негативные метаболические эффекты не являются строго класс-специфичными и существенно уменьшаются при применении высокоселективных бета-блокаторов. Отсутствие метаболических побочных эффектов доказано также для карведилола. В целом, несмотря на известные негативные моменты, большинство международных рекомендаций не отрицает возможности применения бета-блокаторов у лиц с ожирением, метаболическими изменениями с учетом их высокой активности в плане снижения уровня риска и необходимости применения при назначении многокомпонентной терапии.

Антагонисты кальция считаются нейтральными относительно эффектов на метаболические параметры и могут успешно использоваться при АГ и ожирении при наличии клинических показаний.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II в последние годы обсуждаются как препараты, напротив, способные предотвратить развитие сахарного диабета [37, 38]. Их преимущества обсуждаются в основном в аспекте противовоспалительных эффектов, уменьшения инсулинорезистентности, а также опосредованного и прямого действия на активность СНС. В настоящее время можно считать доказанным лишь снижение риска развития сахарного диабета при применении блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Ряд работ свидетельствует о понижении активности СНС при применении этих групп препаратов, но клиническое значение этого эффекта не доказано. Для ряда антагонистов рецепторов к ангиотензину II описано прямое действие на PPRγ-рецепторы. Считается при этом, что при их назначении не происходит нарастания массы тела, свойственного этому истинным PPRγ-агонистам, что, однако, требует дальнейшего изучения.

Современные симпатолитики – агонисты имидазолиновых рецепторов: возможности в лечении АГ, ассоциированной с ожирением

Открытие имидазолиновых рецепторов в мозге и почке млекопитающих привело к быстрому внедрению молекул, связывающихся селективно с этими сайтами, и предположению об их успешном терапевтическом применении. Появление моксонидина и рилменидина совместно с развитием исследований роли СНС в патогенезе АГ, инсулинорезистентности и других факторов риска, привело к настоящему «ренессансу» антигипертензивных средств центрального действия. Этому в большой степени способствовала существенно лучшая переносимость новых препаратов в сравнении с неселективными α₂-агонистами.

Применение этого класса антигипертензивных препаратов патогенетически оправдано у пациентов с АГ, ассоциированной с ожирением и метаболическими нарушениями исходя из изложенной выше концепции роли гиперактивности СНС в развитии этого комплекса патологий.

Впервые позитивные эффекты на метаболизм глюкозы были продемонстрированы в экспериментальных исследованиях. В частности, назначение как моксонидина [39], так и рилменидина [40] предотвращало развитие инсулинорезистентности у крыс, находящихся на диете, богатой фруктозой. В последующем в клинических условиях было показано снижение уровня глюкозы плазмы на фоне моксонидина [41]. Далее уже в двойном слепом исследовании было выявлено снижение инсулинорезистентности на фоне 8 недель лечения моксонидином в дозе 0,2 мг [42]. Аналогично, терапия рилменидином в дозе 1–2 мг в сутки в течение 12 недель привела к снижению уровня глюкозы в сравнении с метилдопой (UK Working Party on rilmenidine, 1990), а также у больных сахарным диабетом [43].

На кафедре факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова под руководством В.А. Алмазова было выполнено пилотное исследование по оценке инсулинорезистентности на фоне терапии моксонидином [44]. Его результаты, касающиеся положительной динамики площади под кривой глюкозы во время перорального теста на толерантность к глюкозе, послужили основой для планирования многоцентрового исследования ALMAZ, выполненного в 2002–2003 гг. Исследование ALMAZ проводилось как многоцентровое проспективное открытое исследование с продолжительностью наблюдения больных в течение 16 недель. Целью исследования ALMAZ, названного в честь академика РАМН В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Российская Федерация), было проведение сравнительной оценки влияния моксонидина и метформина на показатели чувствительности к инсулину и уровни глюкозы в крови у взрослых больных гипертонической болезнью с ожирением и нарушениями толерантности к глюкозе (по данным перорального теста толерантности к глюкозе) или сахарным диабетом в легкой форме. В исследование

были включены 202 пациента в 10 Российских центрах, которые после рандомизации были разделены на две равные группы, в одной из них больные получали моксонидин в дозе 0,2 мг два раза в день, в другой — метформин в дозе 500 мг два раза в день [45]. В качестве основного критерия эффективности терапии использовался показатель площади под кривой уровня инсулина в плазме крови (ППК инсулина) при проведении перорального теста толерантности к глюкозе через 16 недель после начала лечения. В отношении первичной точки (ППК инсулина) моксонидин продемонстрировал существенное снижение ($p=0,025$) в сравнении с исходным значением, чего не наблюдалось в группе, получавшей метформин, что привело к статистически значимым различиям между группами в 16,2% (95% CI=0,1–35,0). Изменения ППК инсулина были наиболее существенны в подгруппе больных с повышением активности СНС (ЧСС более 80 уд. в минуту). Средние уровни глюкозы и гликированного гемоглобина почти не изменились на фоне терапии моксонидином и существенно уменьшились при терапии метформином. Различия между группами составили 14,7% ($p=0,0523$). По окончании исследования в обеих группах наблюдалось снижение индекса чувствительности к инсулину (в группе моксонидина за счет уменьшения гиперинсулинемии при углеводной нагрузке, в группе метформина — за счет снижения уровня глюкозы натощак). Уровень АД и индекс массы тела достоверно уменьшились в обеих группах. Переносимость препаратов была хорошей.

Позитивные метаболические эффекты рилменидина были также продемонстрированы в сравнении с амлодипином и каптоприлом — препаратами, традиционно считающимися оптимальными у больных с метаболическими нарушениями [46, 47]. Недавно было опубликовано исследование, выполненное на пациентах с метаболическим синдромом [48], в котором показаны позитивные эффекты рилменидина в сравнении с лизиноприлом. Моксонидин в этом аспекте сравнивался также с антагонистом кальция амлодипином [49]. В этом исследовании было показано улучшение показателей теста толерантности к глюкозе, уменьшение уровня лептина и катехоламинов плазмы на фоне лечения агонистом имидазолиновых рецепторов в сравнении с антагонистом кальция.

С точки зрения патогенеза инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, препараты, уменьшающие гиперактивность симпатической нервной системы, могут оказывать благоприятные эффекты. Агонисты имидазолиновых рецепторов зарекомендовали себя как препараты, обладающие способностью снижать активность СНС и, соответственно, способствовать улучшению показателей углеводного и липидного обмена, в том числе у больных ожирением и другими метаболическими нарушениями.

В отношении эффектов терапии на массу тела могло бы ожидать, что аналогично применению бета-блокаторов, снижение активности СНС, при использовании симпатолитиков может сопровождаться прибавкой массы тела. Однако клинические иссле-

дования демонстрируют обратный эффект, а именно уменьшение массы тела на фоне лечения моксонидином и рилменидином [50, 51]. Этот эффект объясняют с различных позиций, в первую очередь уменьшением инсулинорезистентности скелетных мышц на фоне вазодилатации.

Медикаментозные подходы к лечению ожирения у больных с артериальной гипертензией

Поскольку абдоминальное ожирение является ведущей составляющей метаболического синдрома, а его коррекция сопровождается не только уменьшением всех метаболических нарушений, но и снижением артериального давления, то вопрос о целесообразности медикаментозного лечения ожирения в настоящее время широко дискутируется в литературе. При этом необходимость немедикаментозных мероприятий, направленных на снижение массы тела, настолько очевидна, что не требует обсуждения. В настоящее время отсутствуют рекомендации по коррекции ожирения у больных с метаболическим синдромом при помощи лекарственных препаратов. В таблице приведены потенциальные механизмы медикаментозного лечения ожирения, при этом в настоящее время в клинической практике применяется лишь сибутрамин, одним из побочных эффектов которого является повышение АД, что затрудняет его применение у обсуждаемой категории пациентов, а также орлистат.

Чрезвычайно перспективным направлением в этом аспекте является использование антагонистов эндоканнабиоидной системы (римонабант). Эндоканнабиоиды являются активаторами чувства голода и могут вызывать полифагию. По последним данным применение римонабанта с течением 2 лет вызывает 5–10% снижение массы тела и обладает позитивным влиянием на метаболические параметры. Однако препарат еще находится в стадии клинических исследований. Другие направления исследований в этой области включают использование агонистов тиреоидных рецепторов, агонисты бета-3-адренорецепторов, аналоги лептина и др. Шансы применения в будущем агонистов бета-3-рецепторов крайне малы с учетом представленных выше данных об отсутствии снижения активности СНС и связанного с этим термогенеза при ожирении. Большие надежды возлагались на лептин и его агонисты, но результаты исследования введения лептина оказались разочаровывающими. Данный подход не привел к снижению массы тела, что, по-видимому, было связано с описанной выше лептинорезистентностью [52]. При этом следует иметь в виду, что большинство исследований по применению препаратов для лечения ожирения было достаточно кратковременным, данные о влиянии на долгосрочный прогноз отсутствуют, а переносимость терапии не оптимальна ни у одного из имеющихся лекарственных препаратов. В то же время если речь идет о лечении собственно ожирения, то спектр побочных эффектов терапии должен быть минимальным.

1. Montani J.P., Antic V., Yang Z., Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle // *Obesity*, 2002; 26 (Suppl 2):S28-S38.
2. Triosi R.L., Weiss S.T., Parker D.R. et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity // *Hypertension*, 1991; 14:669-677.
3. Sowers J.R., Nyby M., Stern N. et al. Blood pressure and hormone changes associated with weight reduction in the obese // *Hypertension*, 1982; 4:686-691.
4. Vas M., Jennings G., Turner A. et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects // *Circulation*, 1997; 96:3423-3429.
5. Rumantir M.S., Vas M., Jennings G. et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension // *J. Hypertens.*, 1999; 17:1125-1133.
6. Grassi G., Vailati S., Bertinieri G. et al. Heart rate as marker of sympathetic activity // *J. Hypertens.*, 1998; 16:1635-1639.
7. Scherrer U., Randin D., Tappy D.R. et al. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects // *Circulation*, 1994; 82:2634-2640.
8. Grassi G., Seravalle G., Dell'Oro R. et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension // *Hypertension*, 2000; Vol. 36:538-542.
9. Grassi G., Dell'oro R., Facchini A. et al. Effect of central and peripheral fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives // *J. Hypertens.*, 2004; 22:2363-2369.
10. Alvarez G.E., Beske S.D., Ballard T.P., Davy K.P. Sympathetic neural activation in visceral obesity // *Circulation*, 2002; 106:2533-2536.
11. Landsberg L., Young J.B. Fasting, feeding, and the regulation of the sympathetic nervous system // *N. Engl. J. Med.*, 1978; 298:1295-1301.
12. Verwaerde P., Senard J.M., Galiener M. et al. Changes in short-term variability of blood pressure and heart rate during the development of obesity-associated hypertension in high-fat fed dogs // *J. Hypertension*, 1999; 17:1135-1143.
13. O'Dea K., Esler M., Leonard P., Stockigt J.R., Nestel P. Noradrenaline turnover during under- and over-eating in normal weight subjects // *Metabolism*, 1982; 31:896-899.
14. Di Bona G.F. Sympathetic neural control of the kidney in hypertension // *Hypertension*, 1992; 19:1-28-35.
15. Haynes W.G., Sivitz W.I., Morgan D.A. et al. Sympathetic and cardiac actions of leptin // *Hypertension*, 1997; 30:619-623.
16. Landsberg L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension // *Hypertension*, 1992; 19:161-166.
17. Baskin D.G., Figlewicz D.P., Woods S.C. et al. Insulin in the brain // *Ann Rev Physiol.*, 1987; 49:335-347.
18. Masuo K., Mikami H., Ogihara T., Tuck M.L. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young nonobese Japanese population // *Am. J. Hypertens.*, 1997; 10:77-83.
19. Kaaja J., Poyhonen-Alho M.K. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women // *J. Hypertension*, 2006; 24:131-141.
20. O'Hare J.A., Minaker K.L., Meneilly G.S., Rowe J.W., Pallotta J.A., Young J.B. Effect of insulin on plasma norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylalanine in obese men // *Metabolism*, 1989; 38:322-329.
21. Carretta R., Fabris B., Fischetti F., Costantini M., et al. Reduction of blood pressure in obese hyperinsulinemic hypertensive patients during somatostatin infusion // *J. Hypertens.*, 1989; 7(Suppl 6):S196-197.
22. Grassi G., Colombo M., Seravalle G. et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in hypertension, obesity, and heart failure // *Hypertension*, 1998; 31:896-899.
23. Grassi G., Servalle G., Dell'Oro R. et al. Participation of the hypothalamus-hypophysis axis in the sympathetic activation of human obesity // *Hypertension*, 2001; Vol. 38:1316-1320.
24. Grassi G., Dell'Oro R., Quarto-Trevano F. et al. Noradrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome // *Diabetologia*, 2005; Vol. 48:1359-1365.
25. Poyko S.M., Kellokoski E., Horkko S., Kauma H., Kesaniemi Y.A., Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes // *Diabetes*, 2003; 52:2546-2553.
26. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K. et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension // *Hypertension*, 2004; 43:1318-1323.
27. Paquali R., Cantobelli S., Casimirri F. et al. The role of opioid peptides in the development of hyperinsulinemia in obese women with abdominal fat distribution // *Metabolism*, 1992; 41:763-767.
28. McCubbin J.A., Surwit R.S., Williams R.B., Nemeroff C.B., McNeilly M. Altered pituitary hormone response to naloxone in hypertension development // *Hypertension*, 1989; 14:636-644.
29. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328:1230-1235.
30. Wilcox I., McNamara S.G. et al. "Syndrom Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease // *Thorax*, 1998; 53, Suppl. 3: S5-S28.
31. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea // *J. Clin. Invest.*, 1995; 96:1897-1904.
32. Narkiewicz K., van de Borne P.J., Montano N. et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea // *Circulation*, 1998; 97:943-945.
33. Phillips B.G., Kato M., Narkiewicz K., Choe I., Somers V.K. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000; 279:H234-237.
34. Narkiewicz K., Montano N., Cogliati C. et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea // *Circulation*, 1998; 98:1071-1077.
35. Somers V.K. Debating sympathetic overactivity as hallmark of human obesity: an opposing position // *J. Hypertens.*, 1999; 17:1061-1064.
36. Scott M., Grundy A. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy // *Nature Reviews* 2006; Vol. 5,). 295-304/
37. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertension* 2004; ;:2253-2261.
38. Lindholm LH, Ibsen T Dahlof B. Et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359;1004-1010.
39. Rosen P., Ohly P., Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat // *J. Hypertens.*, 1997; Vol. 15, Suppl. 1, P.S31-S38.
40. Penicaud L., Berthault M.F., Morin J. et al. Rilmenidine normalizes fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats // *J. Hypertens. Suppl.*, 1998, Vol. 16, P.S45-S49.
41. Kaan E.C, Brckner R., Frohly P. et al. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism: an integrated approach towards pathophysiological mechanisms in cardiovascular metabolic disorders // *Cardiovasc. Risk Factors*, 1995, Vol. 5, Suppl 2, P.S29-S35.
42. Haenni A., Litchel H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin resistant hypertensives // *J. Hypertens.*, 1999, Vol. 17, Suppl. 3, P.S29-35.
43. Pillion G., Fevrier B., Codis P., Schutz D. Long-term control of blood pressure by rilmenidine in high-risk populations // *Am. J. Cardiol.*, 1994, Vol. 74, P.58A-65A.
44. Almazov VA, Shlyakto EV, Krasilnikova EA et al. Insulin resistance and arterial hypertension. The influence of moxonidine therapy // *J Hypertens* 2000; Vol. 18 (suppl 2), P.S12.
45. Chazova I.E., Almazov V.A. and Shlyakhto E.V.. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin // *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006, Vol. 8, N. 4, P. 456.
46. Scemama M., Fevrier B., Beucler I., Dairou R. Lipid profile and antihypertensive efficacy in hyperlipidemic hypertensive patients: comparison of rilmenidine and captopril // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, Vol. 26(Suppl 2), P.S34-S39.
47. De Luca N., Izzo R., Fontana D. et al. Hemodynamic and metabolic effect of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A Double-Blind Parallel Study versus amlodipine // *J. Hypertens.*, 2000, Vol. 18, P. 10.
48. Anichkov D.A., Shastak N.A., Schastnaya O.V. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipids and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome // *Curr. Med. Res.*, 2005, Vol. 21, P. 113-119.
49. Sanjuliani A.F., de Abreu V.G., Francischetti E.A.. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients // *Int. J. Clin. Pract.*, 2006, Vol. 60, P.621-629.
50. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Human Hypertens.* 2004;18:669-675.
51. Шлякто Е.В., Конради А.О. Динамика массы тела, уровней глюкозы и липидов плазмы на фоне приема рилменидина в монотерапии и в комбинации с аmlодипином (по результатам исследования АЛbТАИР) // *Артериальная гипертензия*, 2006, Т.12, № 2, С. 67-71.
52. Bell-Anderson KS, Bryson JM. Leptin as a potential treatment for obesity: progress to date. *Treat Endocrinol.* 2004;3:11-18.