



Захист міокарда під час епізодів ішемії¹ Підвищення ефективності комплексної терапії ІХС:

- підвищення толерантності до фізичного навантаження²⁻³;
- зниження добового використання нітрогліцерину³;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статина⁴;
- нівелювання побічної дії бета-адреноблокаторів — еректильної дисфункції.

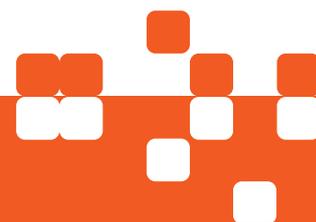


1. Colagrande L, Formica F, Porta F, Martino A, Sangalli F, Avalli L, Paolini G. Уменьшение высвобождения цитокинов и повреждения миокарда у пациентов, которым выполняли аортокоронарное шунтирование, благодаря добавлению L-аргинина в кардиоплегический раствор // Therapia. – 2011. – № 9. – С. 83–88.
 2. Коноплева Л.Ф., L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются // Therapia. – 2010. – № 10. – С. 64–68.
 3. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тивортін аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. – 2009. – 5.
 4. F. Schulze и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5):291–7.

Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій L-аргініну аспарат (1г/5мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл.

Рестраційне посвідчення МОЗ України № UA/8954/01/01 від 18.09.2008 р. № UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р.



Кратковременный пероральный прием L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию натошак при низких исходных значениях потокопосредованной вазодилатации: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

Y. Bai, L. Sun, T. Yang, K. Sun, J. Chen, R. Hui

Резюме

Обоснование. Результаты предыдущих исследований свидетельствуют, что пероральный прием L-аргинина влияет на эндотелиальную функцию. Однако большинство этих исследований были небольшими, а выводы противоречивыми, поэтому конкретные эффекты данного средства являются предметом дискуссий.

Цель. Целью данной работы было оценить влияние назначенного перорально L-аргинина на состояние эндотелиальной функции посредством определения значений потокопосредованной вазодилатации (ПОВД) натошак.

План исследования. Мы провели метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по L-аргину, в которых оценивали эндотелиальную функцию. Данные исследований были выявлены путем поиска в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, обзорах, а также списках литературы, приведенных в относящихся к данной теме статьях. Для оценки общих изменений показателя ПОВД рассчитывали взвешенную разность средних (BPC) с использованием моделей случайных эффектов. Предопределенные анализы в подгруппах и метарегрессионные анализы были проведены в целях определения влияния характеристик исследований.

Результаты. Результаты 13 исследований были включены и проанализированы в данном метаанализе. Поскольку среди них только одно исследование являлось долгосрочным, мы сосредоточили наше внимание на кратковременных эффектах L-аргинина (12 исследований, 492 пациента). В соответствии с общей суммарной оценкой применение L-аргинина привело к статистически значимому увеличению ПОВД (BPC 1,98%; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,47–3,48; $P=0,01$). Результаты метарегрессионного анализа показали, что исходное значение ПОВД было обратно пропорционально величине эффекта (коэффициент регрессии -0,55; 95% ДИ от -1,00 до -0,1; $P=0,016$). Согласно результатам

анализа в подгруппах применение L-аргинина приводило к статистически значимому увеличению ПОВД в тех случаях, когда исходные ее значения не превышали 7% (BPC 2,56%; 95% ДИ 0,87–4,25; $P=0,003$), однако не оказывало эффекта на ПОВД при ее исходном значении $>7\%$ (BPC -0,27%; 95% ДИ от -1,52 до 0,97; $P=0,67$).

Выводы. Кратковременное применение L-аргинина приводит к улучшению эндотелиальной функции (оцениваемой натошак) при низких исходных значениях ПОВД.

Введение

Согласно прогнозам, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые являются основным бременем и преобладающей группой хронических заболеваний во многих странах мира, станут основной причиной инвалидизации и смерти во всем мире в 21 столетии [1]. Эндотелиальная дисфункция является ранним патофизиологическим признаком и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при большинстве ССЗ [2–4]. Установлено, что на функцию эндотелия влияют несколько факторов риска поражения сосудов. Устранение этих факторов может привести к восстановлению эндотелиальной функции [5, 6]. Метаболический путь L-аргинина/оксида азота (NO) играет важную роль в поддержании нормальной эндотелиальной функции, обуславливая расширение кровеносных сосудов (вазодилатацию). Частично заменимая аминокислота L-аргинин является единственным субстратом для синтеза NO эндотелиальными клетками сосудов. Следовательно, эта аминокислота способна улучшать эндотелиальную функцию, и предполагается ее роль в профилактике или лечения ССЗ и других сосудистых нарушений [7]. Данные предварительных отчетов позволяют предположить, что аргинин может быть полезным для улучшения течения таких медицинских состояний, как стенокардия, атеросклероз, поражение коронарных артерий (ПКА), эректильная

The Key Laboratory for Clinical Cardiovascular Genetics & Sino-German Laboratory for Molecular Medicine, Cardiovascular Institute & FuWai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China (Y. Bai, T. Yang, K. Sun, J. Chen и R. Hui); the Hypertension Division, Cardiovascular Institute & FuWai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China (Y. Bai и R. Hui); the National Center for Pharmaceutical Screening, Institute of Materia Medica Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China (L. Sun).

Грант №2006CB503805 в поддержку данной работы предоставлен Ministry of Science and Technology of China (для R. Hui).

Перепечатано из журнала *Am J Clin Nutr.*, 2009, v. 89 (1), p. 77-84. Y. Bai, L. Sun, T. Yang, et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. © 2009 American Society for Nutrition.

дисфункция, сердечная недостаточность и перемежающаяся хромота/поражение периферических сосудов [8–10].

Результаты ранее опубликованных клинических исследований свидетельствуют, что принимаемый перорально L-аргинин влияет на эндотелиальную функцию у лиц с гиперхолестеролемией, у пациентов с ПКА, у здоровых пожилых лиц и здоровых молодых лиц, которые курят [11–38]. Тем не менее размер выборки в этих исследованиях был небольшим, а выводы — противоречивыми. В результате конкретные эффекты аргинина продолжают оставаться предметом дискуссий.

В большинстве этих исследований эндотелиальную функцию оценивали натошак по величине ПОВД, которая отражает способность плечевой артерии расширяться в ответ на индуцированную ишемией гиперемию, а также позволяет оценить локальную биологическую активность NO в условиях физиологической стимуляции [38]. Целью настоящего обзора было изучить влияние L-аргинина на ПОВД.

Методы

Поиск литературы

Мы провели систематический поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, обзорах, а также в списках литературы материалов, имеющих отношение к данной тематике. При этом использовали поисковый термин «arginine» (аргинин) в паре со следующими: «endothelial» (эндотелиальный), «endothelium» (эндотелий), «coronary heart disease» (коронарная болезнь сердца), «CVD» (сердечно-сосудистые заболевания, ССЗ), «stroke» (инсульт), «cerebrovascular disease» (цереброваскулярная болезнь), «ischemia» (ишемия) и «trial» (исследование).

Отбор статей

Мы отбирали завершённые опубликованные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования без вмешивающихся факторов, посвященные пероральному приему L-аргинина, в которых оценку эндотелиальной функции выполняли натошак посредством определения величины ПОВД плечевой артерии. Пациенты должны были получать L-аргинин в течение ≥ 3 сут. Исследования, в которых для оценки эндотелиальной функции использовали другие методы, также были включены в систематический обзор, однако они не были отобраны для метаанализа, поскольку данные этих исследований невозможно было объединить и провести их количественное сравнение.

Оценка качества исследований

Проведена оценка исследований по следующим параметрам: качество рандомизации, ослепления, предоставления информации о прекращении участия пациентов в исследовании, генерирования случайных чисел и сокрытия информации об отнесении пациентов к той или иной группе. Каждое исследование получало по одному баллу за каждый оцениваемый параметр, с возможными балльными оценками от 0 до 5 (наивысший уровень качества) [39].

Извлечение данных

Процесс поиска публикаций был независимо проверен двумя авторами (Y. Bai и L. Sun) с целью выявить исследования, имеющие отношение к данной тематике и соответствующие критериям включения в метаанализ. Несовпадения были устранены путем обсуждения. Извлекали данные о размере исследования, характеристиках пациентов (возраст, пол и сопутствующие заболевания в исходный период), схемах лечения (доза L-аргинина, продолжительность лечения) и изменениях величин ПОВД.

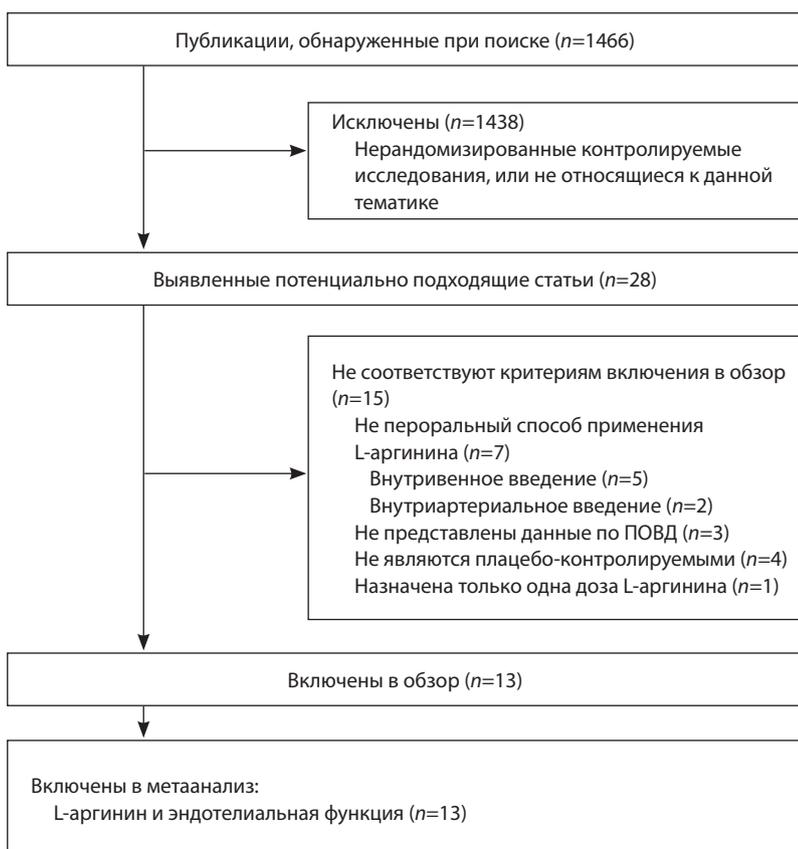


Рис. 1. Блок-схема процесса отбора исследований

На блок-схеме представлено количество публикаций, найденных в результате индивидуальных поисков, и количество исследований, вошедших в обзор.

Таблица 1. Характеристики пациентов, вмешательств и исходов во включенных в обзор исследованиях

Источник	Год	Доза L-аргина (г/сут)	Кратность применения (раз в сутки)	Продолжительность исследования (дней)	Характеристики пациентов	Количество пациентов	Возраст пациентов (лет)	Дизайн исследования	Исходное значение ПОВД (%)	Исходы	
										ПОВД	побочные эффекты
P.Clarkson et al. [35]	1995	21	3	28	Гиперхолестеролемиа	27	29±5*	Р, ПК, ДС, ПКр	2,2±1,4	Да	Нет
M.R.Adams et al. [36]	1995	21	3	3	Здоровые молодые мужчины	12	31±1	Р, ПК, ДС, ПКр	6,5±0,7	Да	Нет
M.R.Adams et al. [11]	1997	21	3	3	ПКА	10	40±2	Р, ПК, ДС, ПКр	1,8±0,7	Да	Нет
R. Hambrecht et al. [12]	2000	8	3	28	ХСН	20	<70	Р, ПК	6,5±1,0	Да	Нет
A. Blum et al. [13]	2000	9	3	30	ПКА, стабильная форма	30	67±8	Р, ПК, ДС, ПКр	11,9±6,3	Да	Да
A.J.Maxwell et al. [14]	2002	6	2	14	ПКА, стабильная форма	36	65,9±10	Р, ПК, ДС, ПКр	5,5±4,5	Да	Нет
K.J.Bennett-Richards et al. [15]	2002	2,5–5/м ²	3	28	Дети с ХПН	21	12±3	Р, ПК, ДС, ПКр	7,9±2,3	Да	Да
Bode-Böger et al [16]	2003	16	2	14	Здоровые лица	12	73,8±2,7	Р, ПК, ДС, ПКр	2,7±1,2	Да	Нет
A.I.Abdel-hamed et al. [37]	2003	3,3	2	14	Гиперхолестеролемиа	47	53,5±13,5	Р, ПК, ДС	5,5±3,3	Да	Нет
W.H.Yin et al. [17]	2005	15	3	28	ПКА, стабильная форма	31	58±7	Р, ПК, открытое, ПКр	4,2±0,5	Да	Нет
G.I.Böger et al., GI-1 [38]**	2007	3	2	21	Пожилые пациенты без клинической симптоматики	28	54,5±7,9	Р, ПК, ПС, ПКр	9,5±3,2	Да	Нет
G.I.Böger et al., GI-2 [38]***	2007	3	2	21	Пожилые пациенты без клинической симптоматики	28	59,6±4,2	Р, ПК, ПС, ПКр	6,1±0,9	Да	Нет
G. Siasos et al. [18]	2007	6	НП	3	Здоровые лица (курящие)	10	24,3±7,3	Р, ПК, ДС, ПК	3,1±0,7	Да	Нет
A.M.Wilson et al. [19]	2008	3	3	180	Поражение периферических артерий	96	73±9	Р, ПК, ДС	3,2±0,8	Да	Да

* Среднее ± стандартное отклонение (все подобные величины).

** Исследование группы пациентов с высокими концентрациями асимметричного диметиларгина.

*** Исследование группы пациентов с низкими концентрациями асимметричного диметиларгина.

НП — данные не представлены; ХПН — хроническая почечная недостаточность; Р — рандомизированное исследование;

ПК — плацебо-контролируемое исследование; ДС — двойное слепое исследование; ПС — простое слепое исследование;

ПКр — перекрестное исследование.

Статистический анализ

Основной конечной точкой в настоящей работе являлось общее изменение ПОВД в результате приема L-аргина. Показатель ВРС и 95% ДИ рассчитывали для общих изменений величины ПОВД, используя модели со случайным эффектом (R. DerSimonian и N. Laird) [40]. Статистическую неоднородность эффектов лечения в разных исследованиях проверяли с помощью критерия Кокрана ($P < 0,1$). Критерий I^2 был также проверен, и мы приняли значение $I^2 > 50\%$ как свидетельствующее о наличии статистически значимой неоднородности между исследованиями [41]. Предопределенные анализы в подгруппах и метарегиессионные анализы были проведены для оценки неоднородности в отношении эффектов лечения и влияния характеристик исследований. Систематическую ошибку, связанную с публикацией результатов исследований, оценивали с помощью воронкообразных графиков, мето-

да регрессионного анализа по Egger [42] и метода «числа надежности» [43]. Статистический анализ выполняли с помощью пакетов статистических программ Stata (версия 9.0; Stata Corporation, College Station, TX) и REVMAN (версия 5.0; Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom).

Результаты

Результаты поиска

Всего в результате всех поисков в базах данных PubMed, Embase и Cochrane Library и поиска вручную (поиск публикаций, процитированных в предыдущих обзорах и поиск в списках литературы уже идентифицированных материалов) выявили 1466 статей; 1438 статей были исключены, поскольку в них были представлены результаты нерандомизированных контролируемых исследований или применяемые в этих исследованиях вмешательства не соответствовали целям данного метаанализа (такие

как применение витамина С или других средств, предназначенных для улучшения эндотелиальной функции). Оценка полного текста 28 потенциально подходящих статей в результате привела к отбору 13 подходящих рандомизированных контролируемых исследований (рис. 1). Наиболее частыми причинами исключения исследований были следующие: L-аргинин применяли не перорально, а внутривенно в 5 исследованиях [24–28] и внутриартериально в 2 исследованиях [23, 29], а в некоторых исследованиях отсутствовали данные о величинах ПОВД. Четыре исследования [20, 32–34] не были включены, поскольку не являлись плацебо-контролируемыми. Одно исследование [22] исключили, поскольку участникам назначали только одну дозу L-аргинина (15 г) вместе с пищей с высоким содержанием жиров.

Характеристики исследований

Мы обнаружили 13 исследований для включения в наш метаанализ [11–19, 35–38], в которых всего участвовали 589 пациентов. Характеристики исследований, вошедших в анализ, представлены в табл. 1. В 10 исследованиях [11, 13–18, 35–37] применяли перекрестный дизайн. Исследования отличались по размеру выборки (от 10 до 36 пациентов). Что касается 13 исследований, в которых оценивали эндотелиальную функцию, то в 4 — [11, 13, 14, 17] изучали эффекты перорального применения L-аргинина у пациентов со стабильной формой ПКА. В других 9 — эффекты L-аргинина у детей с хронической почечной недостаточностью [15], пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [12], здоровых молодых мужчин [18, 36], здоровых лиц старше 70 лет [16], пожилых лиц без клинической симптоматики [38], пациентов с поражением периферических артерий [19], а также у пациентов с гиперхолестеролемией [35, 37]. Средний возраст пациентов варьировал от 12 до 73,8 лет. Дозы L-аргинина во включенных в анализ исследованиях варьировали от 3 до 24 г в сутки, а длительность лечения — от 3 до 6 мес. L-аргинин назначали 3 раза в сутки в большинстве исследований (8 исследований) и 2 раза в сутки в 4 исследованиях [14, 16, 37, 38], тогда как в одном исследовании [18] о частоте применения L-аргинина не сообщали.

Качество данных

Балльные оценки качества исследований варьировали от 2 до 5 баллов (максимальный балл). Все вошедшие в анализ исследования были рандомизированными, проспективными и плацебо-контролируемыми. В 10 исследованиях применяли перекрестный дизайн, и 10 являлись двойными слепыми исследованиями. В 4 исследованиях [12–14, 19] предоставили достаточно подробную информацию о случаях прекращения участия пациентов в исследовании, тогда как в остальных исследованиях этот вопрос не рассматривался.

Влияние перорального применения L-аргинина на ПОВД

В 13 исследованиях проведена оценка влияния перорального применения L-аргинина на показатель ПОВД. Для проведения анализа работу G.I. Vode-Böger et al. [38] разделили на 2 исследования (влияние L-аргинина на лиц с высокими и низкими концентрациями асимметричного диметиларгинина). В одном исследовании [12] непосредственно не сообщалось о величинах ПОВД в плацебо-контролируемой группе, однако данные можно было рассчитать на основании предоставленной в статье информации. В одном исследовании [18] сообщали об исходных и полученных после курения величинах ПОВД в первый, второй и третий день наблюдения. В целях соответствия критериям включения (≥ 3 сут приема L-аргинина) для метаанализа мы извлекли данные о показателе ПОВД после курения, которые были получены на 3-й день наблюдения.

Исследование, опубликованное A.M. Wilson et al. [19], являлось единственным, в котором оценивали эффективность при длительном применении L-аргинина. Результаты этого исследования достаточно сильно отличались от тех, которые были получены в краткосрочных исследованиях (критерий неоднородности: $\chi^2=1538,28$, $I^2=99\%$, $P<0,00001$).

В первую очередь объединили данные 12 краткосрочных исследований. Показатели ПОВД были статистически значимо выше среди пациентов, получавших L-аргинин, по сравнению с пациентами группы плацебо (13 сравнений, 493 пациента; ВРС 1,98%; 95% ДИ 0,47–3,48; $P=0,01$) (рис 2.). Установили статистически значимую неоднородность по этому результату (критерий неоднородности: $\chi^2=636,06$, $I^2=98\%$, $P<0,0001$). Причины неоднородности были исследованы с помощью методов метарегиессионного анализа. Метарегиессионный анализ данных показал, что исходные величины ПОВД были обратно пропорциональны размеру эффекта (коэффициент регрессии -0,55; 95% ДИ от -1,00 до -0,1; $P=0,016$), что во многом объяснило причины неоднородности в отношении лечебного эффекта. Доза L-аргинина (размах 3–24 г в сутки) и средний возраст пациентов не влияли на эффект лечения.

Затем мы провели анализ в подгруппах в зависимости от исходных величин ПОВД. В связи с отсутствием диапазона референтных значений для ПОВД, мы заранее определили, что квартили 1–3 исходных значений ПОВД ($<7\%$) для всех включенных в анализ исследований будут составлять группу низкого исходного показателя ПОВД, тогда как квартиль 4 ($\geq 7\%$) — группу высокого исходного показателя ПОВД. Характеристики подгрупп представлены в табл. 2. Применение L-аргинина приводило к статистически значимому увеличению ПОВД в случаях, когда показатели ПОВД составляли $<7\%$ (10 исследований, 365 пациентов; ВРС 2,56%; 95% ДИ 0,87–4,25; $P=0,003$), однако не оказывало влияния на ПОВД, если исходная эндотелиальная функция была нормальной ПОВД ($\geq 7\%$) (3 исследования, 128 участников; ВРС -0,27%; 95% ДИ от -1,52 до 0,97; $P=0,67$) (см. рис.2). L-аргинин был эффективен при низких исходных значениях ПОВД, однако эта тенденция не была статистически значимой, если при проведении анализа подгрупп использовали предельные или пороговые значения на уровне 4% (предельное значение для квартиля 1) и 6% (предельное значение для верхней медианы) (табл. 3).

Анализ чувствительности с использованием других характеристик пациентов и особенностей дизайна исследования показал, что такие характеристики, как средний возраст в исследуемой популяции, доза L-аргинина или продолжительность исследования не влияли на рассчитанное изменение ПОВД в результате приема L-аргинина (см. табл. 3).

Когда в анализ включили данные исследования A.M. Wilson et al. [19], прием L-аргинина производил впечатление фактора, не оказывающего статистически значимого влияния на величину ПОВД (14 сравнений, 589 пациентов; ВРС 1,57%; 95% ДИ от -0,32 до 3,46; $P=0,1$).

Систематическая ошибка, связанная с публикацией результатов исследований

Воронкообразные графики, составленные с использованием данных краткосрочных исследований и 10 исследований в группе низких исходных значений ПОВД, выглядели асимметричными при визуальной оценке, тогда как результаты статистического анализа этих графиков свидетельствовали об отсутствии систематической ошибки, связанной с публикацией (метод Egger,

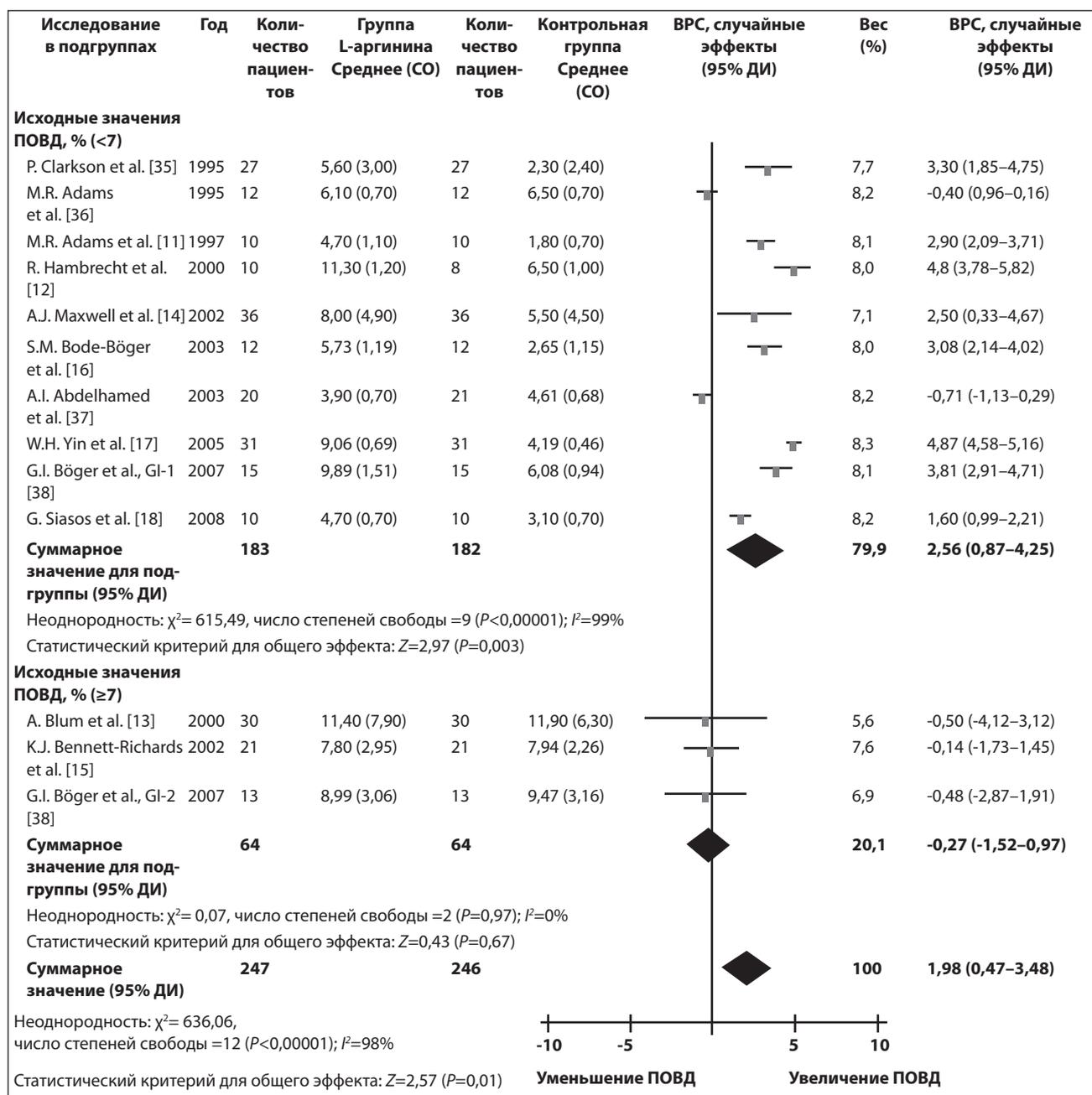


Рис. 2. Метаанализ ВРС (95% ДИ) для ПОВД при лечении L-аргинином по сравнению с плацебо с использованием модели со случайными эффектами. Размеры маркеров данных обозначают вес каждого исследования в анализе. Подгруппы дифференцировали по значениям ПОВД в исходный период (<7% и $\geq 7\%$).
G.I. Böger et al., GI-1 — исследование у пациентов с высокими концентрациями асимметричного диметиларгинина; G.I. Böger et al., GI-2 — исследование у пациентов с низкими концентрациями асимметричного диметиларгинина.

$P=0,49$, рис. 3; метод Egger, $P=0,71$, рис. 4). В результате применения метода «числа надежности» установлено, что необходимо 2437 (для всех исследований) или 2383 (для подгруппы низких исходных значений ПОВД) неопубликованных исследований, в которых не были получены ни положительные, ни отрицательные результаты («безрезультатных»), для того чтобы объединенная величина P достигла статистически незначимого уровня.

Обсуждение

Результаты проведенного метаанализа продемонстрировали, что по сравнению с контрольной плацебо-группой кратковременное применение L-аргинина ассоциируется со статистически значимым увеличением ПОВД плечевой артерии, что в свою очередь указывает на улучшение эндотелиальной функции. Результаты, полученные в данных исследованиях,

отличались значительной неоднородностью. Поэтому мы предположили, что характеристики пациентов и особенности дизайна исследований могли повлиять на их результаты. Метарегрессионный анализ неоднородности для этого исхода показал, что неоднородность преимущественно была обусловлена исходными значениями ПОВД. Результаты метарегрессионного анализа продемонстрировали, что исходные значения ПОВД были обратно пропорциональны величине эффекта. Иными словами, по мере увеличения исходного показателя ПОВД эффект L-аргинина постепенно снижался.

Последующий анализ в подгруппах показал, что эффект приема L-аргинина был благоприятным при низких исходных значениях ПОВД, и отрицательным — при высоких исходных значениях ПОВД. Эти данные свидетельствуют о том, что указанное вмешательство позволяло восстановить

Таблица 2. Характеристики подгрупп в соответствии с исходными значениями ПОВД

Параметры	Группа низкого исходного показателя ПОВД (<7%) ¹	Группа высокого исходного показателя ПОВД (≥7%) ²
Группы вмешательства, n	10	3
Участники, n	365	128
Возраст, лет	43,7±6,1 ³	62,5±4,0 ⁴
Исходное значение ПОВД, %	4,3±0,6	9,8±1,2 ⁴
Доза L-аргинина, г/сут	12,0±2,4	6,0±1,7 ⁴
Продолжительность исследования, сут	17±3,5	21,7±4,6

¹ Квартили 1, 2, 3 для всех исследований.
² Квартиль 4 для всех исследований.
³ Среднее ± стандартная ошибка среднего (все подобные величины).
⁴ Статистически значимо отличается от значений в группе низкого исходного показателя ПОВД, P<0,05 (критерий Стьюдента).

Таблица 3. Влияние применения L-аргинина на показатели ПОВД, стратифицированные на основании ранее определенных характеристик исследований

Переменные	Группа вмешательства, n	Эффект (95% ДИ)	P'
Исходные значения ПОВД ²			
<7%	10	2,56 (0,87-4,25)	0,01
≥7%, квартиль 4	3	-0,27 (от -1,52 до 0,97)	
Исходные значения ПОВД ²			
<4%, квартиль 1	4	2,21 (1,26-3,15)	0,4
≥4%	9	1,39 (0,26-2,53)	
Исходные значения ПОВД ²			
<6%, нижняя медиана	7	2,33 (0,81-3,85)	0,17
≥6%, верхняя медиана	6	0,89 (от -0,18 до 1,94)	
Средний возраст, лет			
<55, нижняя медиана	7	1,13 (от -0,06 до 2,50)	0,15
≥55, верхняя медиана	6	2,65 (1,31-3,99)	
Доза L-аргинина, г/сут			
<7, нижняя медиана	7	1,10 (0,06-2,15)	0,36
≥7, верхняя медиана	6	1,95 (0,52-3,38)	
Длительность исследования, нед			
<4, нижняя медиана	8	1,19 (0,08-2,31)	0,17
≥4, верхняя медиана	5	2,59 (1,06-4,13)	

¹ P для разницы между стратами (критерий Стьюдента).
² Разные предельные значения исходной ПОВД для анализа в подгруппах определяли исходя из квартилей и медиан для всех исследований.

нарушенную функцию эндотелия, однако не обладало способностью дополнительно улучшать эндотелиальную функцию. Получение сходных результатов метарегиессионного анализа и анализа в подгруппах, представленных в данной работе, позволяет в большей степени доверять противоречивым результатам, полученным в разных подгруппах, и указывает на то, что исходные величины ПОВД значительно влияли на эффект аргинина. Это может влиять на решения, принимаемые врачами, финансирующими организациями или медицинскими учреждениями, в отношении при-

менения L-аргинина в популяции с различными уровнями эндотелиальной функции. В конечном счете этот результат, по-видимому, подтверждает мысль о том, что мы должны назначать L-аргинин скорее той целевой категории пациентов, которые будут иметь наибольшие преимущества.

Для обеспечения сравнимости исследований мы исключили те из них, в которых эффект L-аргинина в отношении эндотелиальной функции не оценивали на основании определения значений ПОВД. Данные трех исследований [44–46] свидетельствуют о том, что применение L-аргинина усиливало индуцированное ацетилхолином увеличение кровотока. Что интересно, в одном из этих исследований [45] отметили, что L-аргинин усиливал реакцию кровотока на введение ацетилхолина в предплечье пациентов с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, но не у здоровых лиц. Это наблюдение согласуется с нашими результатами, полученными в исследовании, в котором оценивали ПОВД, и свидетельствует о том, что на эффект L-аргинина влияли исходные показатели состояния эндотелия.

Механизм, посредством которого L-аргинин может улучшать эндотелиальную функцию, особенно при низких исходных значениях ПОВД, до конца не установлен. Низкие значения ПОВД могут быть обусловлены уменьшением синтеза NO и, таким образом, быть обратимыми при применении L-аргинина, тогда как у лиц с высокими значениями ПОВД активность NO уже может быть достаточной, что объясняет неэффективность приема L-аргинина в целях увеличения ПОВД у таких пациентов [36]. Кроме того, L-аргинин может обладать дополнительными благоприятными эффектами в отношении эндотелиальной функции, которые не обусловлены увеличением концентрации субстрата. В исследованиях было установлено, что пероральный прием L-аргинина может увеличивать секрецию инсулина и пролактина [47–49], влиять на иммунную систему, а также угнетать окисление липопротеинов низкой плотности [17, 50]. Пока еще неясно, может ли какое-либо из этих изменений (или все они) способствовать усилению индивидуальной реакции на пероральный прием L-аргинина.

Эта работа имела несколько потенциальных ограничений. Во-первых, данные только трех исследований были объединены для проведения анализа в группе высоких исходных значений ПОВД, что означает меньшую убедительность результатов, полученных в этой группе, по сравнению с таковыми группы низких исходных значений ПОВД. Таким образом, прежде чем отвергнуть благоприятный эффект L-аргинина в отношении эндотелиальной функции у лиц с высокими значениями ПОВД, необходимо провести дополнительные исследования у здоровых добровольцев с нормальной сосудистой функцией. Во-вторых, хотя положительная тенденция в отношении эффективности L-аргинина и была отмечена, она переставала быть статистически значимой в случае использования предельных значений на уровне 4 и 6% при проведении анализа в подгруппах. Отсутствие статистической достоверности может быть обусловлено небольшим количеством исследований, стратифицированных в две группы — высоких и низких исходных значений ПОВД. Следовательно, нам необходимо с осторожностью интерпретировать результаты анализа в подгруппах до тех пор, пока обоснованность предельных значений не будет подтверждена в дополнительных больших исследованиях высокого качества.

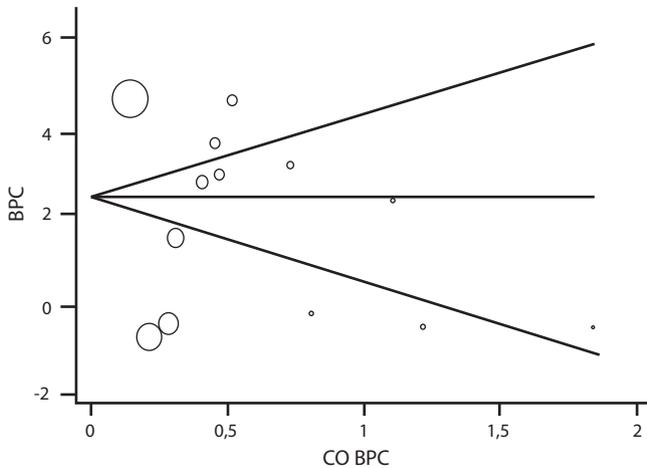


Рис. 3. Воронкообразный график Begg (с псевдо 95% ДИ) результатов всех отдельных исследований в метаанализе. Для построения графика результатов исследований, в которых оценивали влияние L-аргинина на ПОВД, использовали величины BPC, которые наносили по вертикальной оси, а также величины стандартной ошибки (CO) BPC, которые наносили по горизонтальной оси. Размеры символов графика зависели от веса исследования в анализе

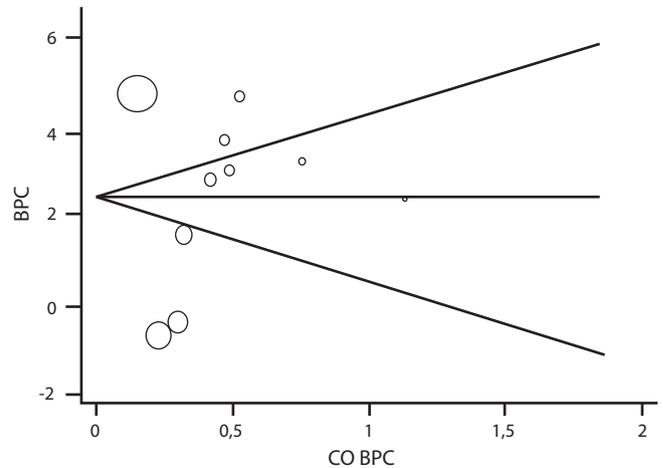


Рис. 4. Воронкообразный график Begg (с псевдо 95% ДИ) результатов исследований в метаанализе с низкими исходными уровнями ПОВД (<7%). Для построения графика результатов исследований, в которых оценивали влияние L-аргинина на ПОВД, использовали величины BPC, которые наносили по вертикальной оси, а также величины CO BPC, которые наносили по горизонтальной оси. Размеры символов графика зависели от веса исследования в анализе

В-третьих, поскольку была отмечена статистически значимая неоднородность в отношении лечебных эффектов во всех исследованиях и в подгруппе низких исходных значений ПОВД, в результате проведения как визуальной оценки, так и статистического анализа воронкообразных графиков не было получено достаточных доказательств отсутствия систематической ошибки, связанной с публикацией результатов исследований. Однако для оценки систематической ошибки, связанной с публикацией результатов, дополнительно использовали метод «числа надежности», который показал, что необходимо 2427 (для всех исследований) или 2383 (для подгруппы низких исходных значений ПОВД) неопубликованных «безрезультатных» исследований для того, чтобы объединенная величина *P* достигла статистически незначимого уровня. Существование такого большого количества неопубликованных исследований вызывает сомнения; поэтому примененный метод «числа надежности» повысил доверие к результатам нашего метаанализа. В-четвертых, только в одном исследовании оценивали связь между продолжительным приемом L-аргинина (>6 мес) и значениями ПОВД. Следовательно, эффективность и безопасность длительного применения L-аргинина в отношении эндотелиальной функции невозможно оценить количественно в нашем систематическом обзоре. После объединения данных, полученных в исследовании A.M. Wilson et al. [19], с данными исследований по кратковременному применению L-аргинина были выявлены отрицательный общий эффект и высокая степень неоднородности. Следует тщательно изучить потенциальные механизмы получения неожиданных результатов в этом исследовании, а долгосрочные эффекты применения L-аргинина необходимо изучить в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях более высокого качества.

В-пятых, доза L-аргинина и средний возраст пациентов статистически значимо отличались в группах с высокими и низкими исходными значениями ПОВД (см. табл. 2) и варьировали в широких пределах во всех исследованиях. Возможное влияние этих факторов оценивали с помощью анализа чувствительности и метарегрессионного анализа, результаты которых показали, что доза L-аргинина (размах: 3–24 г в сутки) и средний возраст пациентов не влияли на эффект. Интересен тот факт, что низкие дозы L-аргинина были так же эффективны,

как и высокие дозы, вследствие чего можно предположить, что профилактических суточных доз может быть достаточно для индукции благоприятного эффекта. Другой причиной может быть то, что или диапазон доз, или размер выборки были недостаточно большими, и это привело к относительной недостаточности мощности для обнаружения эффекта. Это явление необходимо изучить в дальнейших исследованиях. В-шестых, наибольшим ограничением полученных данных было то, что ни в одном из исследований не обнаружили связи между приемом L-аргинина в исходный период и эндотелиальной функцией у пациентов с нестабильной формой ПКА. Кроме того, в этих исследованиях использовали субъективные конечные точки («soft» endpoints), а именно общее изменение значений ПОВД, тогда как эффекты лечения в отношении клинических исходов у пациентов не были изучены.

Результаты нашего метаанализа свидетельствуют о том, что у лиц с выраженным нарушением эндотелиальной функции (низкими исходными значениями ПОВД), вероятно, будет отмечено благоприятное влияние кратковременного перорального применения L-аргинина. Благоприятный эффект, по-видимому, не является дозозависимым в случае, если доза L-аргинина варьирует в диапазоне от 3 до 24 г в сутки. Однако эффективность и безопасность данного средства при его длительном применении пока не установлены. В будущем научные усилия следует сосредоточить на более качественных и тщательно спланированных рандомизированных исследованиях с более длительными периодами наблюдения в целях устранения неопределенности в отношении клинической эффективности и безопасности этого вида вмешательства.

Мы благодарим J. Liu, J. Isenburg, а также BioMed Proofreading за помощь в редакции текста.

Ответственность авторов была распределена следующим образом: Y. Bai, L. Sun и R. Hui принадлежит идея проведения данного исследования и разработана стратегия поиска; Y. Bai и L. Sun суммировали данные и проанализировали их. Все авторы участвовали в анализе данных, верификации, написании и проверке рукописи. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы находится в редакции