

L-аргинин в лечении артериальной гипертензии: новые возможности

По результатам метаанализа рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний у взрослых и глобальная медицинская проблема. В Европе распространенность этого заболевания в популяции лиц старше 25 лет составляет 30–45% (G. Mancía et al., 2013).

Эффективный контроль артериального давления (АД) при АГ позволяет значительно улучшить прогноз пациентов. Крупный систематический обзор 147 исследований, в которых изучалось ведение АГ, показал, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. сопровождается снижением риска развития ишемической болезни сердца на 20% и инсульта на 32% (M.R. Low et al., 2009).

Изучению роли L-аргинина в профилактике и лечении АГ было посвящено множество экспериментальных и клинических исследований. Подробного рассмотрения заслуживает недавно проведенный метаанализ, резюмировавший результаты ранее проведенных исследований L-аргинина при АГ (J.-Y. Dong et al., 2011).

Чтобы получить более достоверные данные относительно эффективности L-аргинина при АГ, J.-Y. Dong и соавт. провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивалось влияние перорального приема L-аргинина на АД.

Поиск соответствующих исследований осуществляли в базе данных PubMed, Кокрановском центральном реестре контролируемых исследований и на сайте ClinicalTrials.gov, используя ключевые слова «L-аргинин», «артериальное давление» и «гипертензия». Критерии включения:

- рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование;
- исследуемая терапия – L-аргинин перорально;
- в результатах исследования – среднее изменение АД с указанием стандартных отклонений (SD) или наличием данных, позволяющих рассчитать SD.

Критериями исключения были короткая продолжительность исследования (<1 нед), применение L-аргинина в виде инфузии, открытый или обычный слепой дизайн, использование L-аргинина в составе комплексной терапии и/или отсутствие группы плацебо.

В результате J.-Y. Dong и соавт. идентифицировали 11 исследований, опубликованных в период 1996–2010 гг. и включивших в целом 387 пациентов (табл.). Все исследования были двойными слепыми плацебо контролируемые (9 – в параллельных группах и 2 – в перекрестном дизайне). АД как первичная точка анализировалась в 5 РКИ. Лечение L-аргинином продолжалось в среднем 4 нед (от 2 до 24 нед), доза препарата варьировала от 4 до 24 г/сут (в среднем 9 г/сут). Примечательно, что в 2 исследованиях L-аргинин назначался беременным с АГ.

Статистический анализ включенных исследований показал, что по сравнению с плацебо пероральный прием L-аргинина ассоциировался со снижением САД в среднем на 5,39 мм рт. ст. (95% ДИ от -8,54 до -2,25; $p=0,001$) при значительной гетерогенности эффекта ($p<0,001$; $I^2=73,3\%$). Среднее снижение ДАД при лечении L-аргинином по сравнению с терапией плацебо составило 2,66 мм рт. ст. (95% ДИ от -3,77 до -1,54; $p<0,001$), при этом гетерогенность была низкой ($p=0,12$; $I^2=34,4\%$). Важно отметить, что авторы не выявили каких-либо указаний на систематическую ошибку, связанную с предпочтительной публикацией положительных результатов исследований.

Помимо основного метаанализа, J.-Y. Dong и соавт. также провели серию анализов чувствительности с целью идентифицировать потенциальные причины гетерогенности результатов РКИ. Однако после исключения 2 РКИ, в которых наблюдалось наибольшее

снижение САД под влиянием L-аргинина, признаков гетерогенности не было выявлено ($p=0,59$; $I^2=0\%$), при этом средний эффект составил -3,34 мм рт. ст. (95% ДИ от -4,93 до -1,86; $p<0,001$). Включение в метаанализ только 8 исследований с продолжительностью терапии ≥ 4 нед не повлияло на общие результаты (САД -3,96 мм рт. ст., 95% ДИ от -5,68 до -2,24; ДАД -2,62 мм рт. ст., 95% ДИ от -4,11 до -1,14). При ограничении анализа 7 исследованиями, участниками которых не получали классических антигипертензивных препаратов, результаты также не изменились (САД -3,92 мм рт. ст., 95% ДИ от -6,47 до -1,37; ДАД -2,50 мм рт. ст., 95% ДИ от -3,75 до -1,25). Для оценки потенциального влияния конкретного РКИ каждое исследование исключали по одному, при этом были получены следующие результаты: от -3,66 (95% ДИ от -5,54 до -1,78) до -5,92 мм рт. ст. (95% ДИ от -9,33 до -2,51) для САД и от -2,40 (95% ДИ от -3,55 до -1,26) до -3,20 мм рт. ст. (95% ДИ от -4,68 до -1,73) для ДАД. Таким образом, ни одно из включенных в метаанализ исследований не оказало решающего влияния на общие результаты, то есть последние можно считать достоверными.

Дополнительный метарегрессионный анализ показал, что значимый антигипертензивный эффект L-аргинина проявлялся независимо от дозы препарата, длительности лечения и исходных уровней АД. Тем не менее J.-Y. Dong и соавт. указывают на тенденцию к более выраженному снижению САД под влиянием L-аргинина у пациентов с более высоким исходным САД ($r=0,22$; $p=0,13$).

По мнению авторов метаанализа, важным моментом является то, что большинство участников включенных в метаанализ РКИ имели нормальное АД, то есть относились к категории пациентов, у которых потенциал антигипертензивного эффекта может быть ограничен. В подтверждение J.-Y. Dong и соавт. приводят результаты исследования, показавшие, что у пациентов с АГ можно достичь значительно большего снижения АД по сравнению

с лицами с нормальным АД (САД: -5,6 vs -1,8 мм рт. ст.; ДАД: -3,8 vs -1,8 мм рт. ст. соответственно). Эти данные, а также тенденция к более выраженному снижению САД у пациентов с более высоким исходным САД, зафиксированная в настоящем метаанализе, свидетельствуют о том, что у пациентов с высоким АД антигипертензивный эффект L-аргинина будет проявляться сильнее.

Для объяснения антигипертензивного эффекта L-аргинина J.-Y. Dong и соавт. предложили несколько механизмов. Прежде всего, L-аргинин как субстрат для NO-синтазы может снижать АД через повышение продукции оксида азота эндотелием и улучшение биодоступности NO для гладкомышечных клеток сосудов, что является необходимым условием для поддержания сосудистого гомеостаза (G.D. Thomas et al., 2001; R.A. Augustyniak et al., 2005). Кроме того, в недавнем метаанализе было установлено, что у пациентов с эндотелиальной дисфункцией пероральный прием L-аргинина эффективно улучшает функцию эндотелия (Y. Bai et al., 2009). В различных исследованиях также было показано, что L-аргинин может уменьшать инсулинорезистентность (P.M. Piatti et al., 2001; R.A. Augustyniak et al., 2005), а последняя, как известно, играет значимую роль в этиологии АГ, ассоциированной с метаболическим синдромом (E. Ferrannini et al., 1987; G.M. Reaven, 1991).

В обсуждении результатов J.-Y. Dong и соавт. отмечают существование так называемого парадокса L-аргинина, когда поступление экзогенного L-аргинина улучшает опосредуемые NO биологические эффекты, несмотря на высокую концентрацию эндогенного L-аргинина (R.H. Boger, 2004). Одно из вероятных объяснений этого явления может быть связано с асимметричным диметиларгинином (ADMA). ADMA – эндогенный ингибитор NO-синтазы, способный уменьшать чувствительность этого фермента к L-аргинину (G.D. Thomas et al., 2001; R.A. Augustyniak et al., 2005; P. Vallance et al., 1992). Кроме того, на сегодня получены убедительные доказательства того, что ADMA в диапазоне концентраций, свойственных пациентам с заболеваниями сосудов, модулирует активность эндотелиальной NO-синтазы (G.D. Thomas et al., 2001; R.A. Augustyniak et al., 2005; R.H. Boger, 2004). Следовательно, преодоление

ингибирования NO-синтазы может быть важной составляющей антигипертензивного эффекта терапии L-аргинином (N.W. Rajapakse, D.L. Mattson, 2009).

Таким образом, в метаанализе J.-Y. Dong и соавт. (2011) было продемонстрировано, что пероральный прием L-аргинина статистически значимо снижает систолическое и диастолическое АД. Сильными сторонами данного метаанализа, позволяющими считать его результаты высокостепенными, являются строгие критерии включения (все исследования были рандомизированными двойными слепыми плацебо контролируемые) и исключения (исключались исследования, в которых L-аргинин применялся в составе комплексной терапии), а также проведенный анализ гетерогенности и чувствительности, подтвердивший основные результаты.

В заключение следует отметить, что, несмотря на наличие эффективных антигипертензивных препаратов, контроль АД остается непросто практической задачей. Пять основных классов лекарственных средств для лечения АГ (β -блокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, блокаторы кальциевых каналов) эффективно снижают АД, однако ни один не лишен недостатков, затрудняющих их клиническое применение. К последним можно отнести побочные эффекты и непереносимость, наличие противопоказаний, лекарственные взаимодействия, высокую стоимость лечения. Кроме того, в некоторых случаях даже комбинированная антигипертензивная терапия не позволяет достичь целевых цифр, что в значительной мере может быть связано с низким комплаенсом пациентов. В таких ситуациях от дополнительного умеренного снижения АД, достигаемого с помощью перорального приема L-аргинина, можно ожидать значительной клинической пользы. В целом преимуществами L-аргинина как АД-снижающего препарата являются наличие серьезной доказательной базы, возможность применения на начальных стадиях АГ как базисного препарата в монотерапии, а также комбинирования с любыми классическими антигипертензивными препаратами.

Подготовил Алексей Терещенко

Таблица. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Исследование, год	Дизайн	Длительность терапии (нед)	Статус	Пол (м/ж)	Средний возраст (лет)	Доза L-аргинина (г/сут)	Исходное АД (мм рт. ст.)	Использование антигипертензивных препаратов, %	Побочные эффекты	Оценка по шкале Jadad
Chin-Dusting et al., 1996	R, P, DB, PC	4	Здоровые	16/0	21	20	114/56 vs 118/57	0 vs 0	Не наблюдались	3
Clarkson et al., 1996	R, X, DB, PC	4	Гиперхолестеринемия	18/9	29	21	119/76 vs 117/77	0 vs 0	Диарея	4
Piatti et al., 2001	R, P, DB, PC	4	СД 2 типа	8/4	58	9	128/70 vs 120/71	0 vs 0	–	4
Sydow et al., 2003	R, P, DB, PC	8	ОБПА	15/3	66,4	24	162/86 vs 164/83	–	–	4
West et al., 2005	R, X, DB, PC	3	Гиперхолестеринемия	16/0	45	12	134/87 vs 134/87	0 vs 0	–	4
Lucotti et al., 2006	R, P, DB, PC	3	СД 2 типа	8/25	56,4	8,3	151/90 vs 149/89	–	Не наблюдались	4
Facchinetti et al., 2007	R, P, DB, PC	2	ГД	0/74	32,7	4	144/91 vs 147/93	15 vs 20	Диарея	5
Lucotti et al., 2009	R, P, DB, PC	24	ИБС	28/2	64	6,4	129/79 vs 122/73	0 vs 0	Не наблюдались	4
Ast et al., 2010	R, P, DB, PC	4	Здоровые	30/24	38,7	12	138/85 vs 134/82*, 119/71 vs 115/69†	0 vs 0	Не наблюдались	3
Battaglia et al., 2010	R, P, DB, PC	24	СПКЯ	0/28	24,8	8	108/67 vs 112/68	0 vs 0	–	5
Neri et al., 2010	R, P, DB, PC	12	ГД	0/79	34,1	4	127/79 vs 128/77	24 vs 45	–	5

Примечания: R – рандомизированное, P – в параллельных группах, DB – двойное слепое, PC – плацебо контролируемое, X – в перекрестном дизайне. ОБПА – обструктивная болезнь периферических артерий, СД – сахарный диабет, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СПКЯ – синдром поликистозных яичников; ГД – гестационный диабет; * – пациенты с АГ, † – пациенты с нормальным АД.