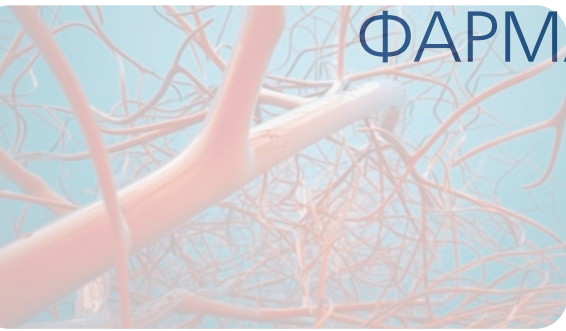




ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ СУДИННОГО СТАРІННЯ: ОГЛЯД VASCAGENET

Частина 5

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Одним із найкращих способів мінімізації ушкодження судин унаслідок старіння є контроль дієти, особливо її калорійності та макронутрієнтного складу. Обмеження калорійності харчування знижує рівень запалення й окисного стресу (Flanagan et al., 2020), сповільнюючи судинне старіння та збільшуючи тривалість життя (Weiss and Fontana, 2011). Певну увагу привернули також дієтичні добавки.

ВІТАМІНИ В₃, С, Е ТА D

Вітамін В₃ являє собою попередник нікотинамід-аденіндинуклеотиду (НАД)⁺, біодоступність якого тісно пов'язана зі старінням (Covarrubias et al., 2021), а нестача – з ендотеліальною дисфункцією (Csiszar et al., 2019). Вважається, що вживання попередників НАД⁺ здатне запобігти дисфункції ендотелію. Поширені форми вітаміну В₃ – нікотинамід і його похідні – це фізіологічні джерела НАД⁺ (Bogan and Brenner, 2008). Показано, що добавки нікотинамиду мононуклеотиду покращують ендотеліальну функцію та кровоплин (Das et al., 2019) і усувають артеріальну дисфункцію шляхом зниження окисного стресу (de Picciotto et al., 2016). У клінічному дослідженні застосування добавки нікотинамиду мононуклеотиду (125 мг/добу) достовірно знижувало кістково-плечову швидкість пульсової хвилі в осіб з індексом маси тіла вище середнього та підвищеним умістом глюкози крові (Katayoshi et al., 2023). Такий ефект забезпечує нікотинамиду рибозид (Hong et al., 2018).

Вітамін С (аскорбінова кислота) та вітамін Е (токоферол) відомі своїми антиоксидантними властивостями. Ці вітаміни усувають уже виниклу ендотеліальну дисфункцію, регулюючи ендотеліальну NO-синтазу та НАДФН-оксидазу (Ulker et al., 2003), а також контролюючи антиоксидантну відповідь шляхом активації факторів транскрипції (Jomova et al., 2023). Хоча клінічні дослідження з використанням одного з цих вітамінів не продемонстрували впливу на жорсткість артерій, короткотривале застосування вітамінів С та Е в поєднанні достовірно знижувало центральну швидкість пульсової хвилі й покращувало функцію ендотелію (Plantinga et al., 2007). Імовірно, синергетична дія цих вітамінів

пояснюється тим, що вітамін С необхідний для відновлення вітаміну Е (Packer et al., 1979). Проте слід зауважити, що довготривале вживання добавок вітамінів Е або С не було здатне знизити частоту розвитку великих серцево-судинних подій (Cook et al., 2007; Sesso et al., 2008).

Вітамін D також регулює антиоксидантні процеси, проліферацію клітин і апоптоз (Bhutia, 2022). У метааналізі продемонстровано, що щоденні добавки вітаміну D (≥ 2000 МО) покращували показники каротидно-феморальної швидкості пульсової хвилі в дорослих із дефіцитом цього вітаміну (Chen et al., 2020), хоча не всі автори дійшли такого самого висновку (Mirhosseini et al., 2018), а редакторський матеріал від Американської асоціації серця повідомив про відсутність чітких доказів переваг високодозових добавок вітаміну D щодо жорсткості артерій і центрального артеріального тиску (Agora and Wang, 2017). Raed і співавт. (2017) виявили, що вітамін D достовірно зменшував жорсткість артерій у афроамериканських пацієнтів із надлишковою вагою. Нещодавній метааналіз виявив, що для зниження жорсткості артерій вітамін D₃ треба приймати довше 12 тижнів (Saz-Lara et al., 2022).

Отже, питання вітамінів у цьому аспекті потребує подальшого вивчення, ймовірно, зі впровадженням фармакогеномного підходу.

ЖИРНІ КИСЛОТИ

Омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ω_3 -ПНЖК) є необхідними, оскільки організм людини не здатен самостійно їх синтезувати. Основними ω_3 -ПНЖК є докозагексаєнова (ДГК) та ейкозагексаєнова (ЕГК) кислоти, які у великій кількості містяться в риб'ячому жирі. Натомість α -ліноленова кислота

(АЛК) міститься в рослинних оліях. Проспективні когортні дослідження свідчать, що споживання риби або рибацького жиру, які містять ДГК та ЕГК, асоціюється зі зменшенням серцево-судинної смертності, а споживання АЛК – ні (Breslow, 2006; Engler and Engler, 2006; Manson et al., 2020). Дослідження, присвячені вторинній профілактиці кардіологічних хвороб, також виявляють, що вживання ДГК та ЕГК у дозах >3 г/добу покращує реактивність судин, зменшує артеріальну гіпертензію та модулює судинний тонус (Colussi et al., 2017; Daci et al., 2020; Du et al., 2019b; Tucci et al., 2022). Механізмами цих ефектів вважають модуляцію сигнального шляху оксиду азоту (NO), активацію калієвих каналів і зниження внутрішньоклітинного рівня кальцію (Daci et al., 2020). Для ДГК описано також антигіпертензивну дію, механізмом якої може бути зменшення товщини судинної стінки (Engler et al., 2003), зниження вмісту альдостерону, модуляція вивільнення кальцію (Engler, 1992).

ω_3 -ПНЖК мають і протизапальні властивості, зокрема зменшують експресію молекул адгезії ендотеліальних клітин (Collie-Duguid and Wahle, 1996; De Caterina et al., 2000; De Caterina and Massaro, 2005), а також пригнічують проліферацію гладком'язових клітин судин (Terano et al., 1997). У клінічних дослідженнях продемонстровано дозовий часозалежний здатність рибацького жиру, багатого на ДГК та ЕГК, знижувати артеріальний тиск (Appel et al., 1993; Morris et al., 1993). Повідомлено навіть про те, що добавки ω_3 -ПНЖК можуть запобігати розвитку інфаркту міокарда та знижувати частоту несприятливих серцево-судинних подій (Shen et al., 2022). Утім, не всі випробування виявили сприятливий вплив ω_3 -ПНЖК (Risk Prevention Study Collaborative Group et al., 2013), тому це питання потребує подальших досліджень.

ІНШІ ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ

Пікногенол, екстракт кори французької приморської сосни, може покращувати ендотеліальну функцію та зменшувати окисний стрес (Enseleit et al., 2012). Аналогічно низка харчових поліфенолів (ресвератрол, куркумін, складники кокосу та зеленого чаю) продемонстрували потенційну здатність запобігати жорсткості артерій і дисфункції судин завдяки пригніченню окисного стресу, запалення та глікації, підсиленню автофагії (De Bruyne et al., 2019).

Стан судин можуть покращувати добавки таурину, який пригнічує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє виробленню H_2S (Ozsarlak-Sozer et al., 2016; Qaradakh et al., 2020), а також сік буряка, багатий на нітрати та спроможний підвищувати вироблення NO (Mirmiran et al., 2020).

Оскільки ефективність і безпека перелічених вище добавок може бути варіабельною,

для з'ясування їхнього впливу на судини осіб похилого віку необхідні подальші дослідження.

ВІДКРИТІ ПИТАННЯ В РОЗРОБЛЕННІ І ЗАСТОСУВАННІ ПРЕПАРАТІВ, ПОКЛИКАНИХ СПОВІЛЬНИТИ СУДИННЕ СТАРІННЯ

Фізичні навантаження та фармакотерапія

Існує масштабна доказова база того, що регулярні аеробні тренування (АеТ) та відповідне покращення кардіореспіраторного здоров'я достовірно знижують асоційований із віком кардіоваскулярний ризик, серцево-судинну смертність і смертність від усіх причин (Imboden et al., 2018; Pettee Gabriel et al., 2023; Dutta et al., 2012). АеТ притаманний глибокий терапевтичний вплив на системну функцію та структуру судин у зв'язку з покращенням ендотеліальної функції, зменшенням жорсткості артерій і зниженням умісту циркулювальних маркерів запалення (Lavie et al., 2015). Оскільки механізм дії фізичної активності відрізняється від такого традиційних фармакопрепаратів, ці стратегії застосовуються в поєднанні для реалізації адитивного кардіозахисного ефекту. Однак дані щодо взаємодії між підвищенням фізичної активності та стандартними фармакопрепаратами є суперечливими: деякі автори описують зменшення індукованих спортом переваг на тлі фармакотерапії.

Поєднання фізичних навантажень і статинів забезпечує кращий захист від смертності від усіх причин, аніж кожен із цих методів окремо (Kokkinos et al., 2013). Хоча переваги статинотерапії є більшими за потенційні ризики, статинам притаманні різні побічні ефекти, включаючи підвищений ризик цукрового діабету, мітохондріальну дисфункцію, міалгії/міопатії (останні можуть мати несприятливий вплив на прихильність до фізичних навантажень). У осіб з ожирінням статини зменшують індуковане навантаженням зростання максимального споживання кисню та вміст мітохондрій у скелетних м'язах (Mikus et al., 2013). Загалом питання впливу статинів на ефект фізичних навантажень потребує подальших досліджень.

Призначення метформіну також має несприятливий вплив на зростання максимального споживання кисню при фізичних навантаженнях (Koporka et al., 2019) і на інсуліночутливість скелетних м'язів (Malin et al., 2012; Sharoff et al., 2010), хоча в інших дослідженнях було виявлено протилежний результат – здатність метформіну збільшувати максимальне споживання кисню та покращувати загальну толерантність до фізичних навантажень (Boulé et al., 2013; Jadhav et al., 2006). Для метформіну продемонстровано здатність сприяти підвищеному утворенню молочної кислоти та порушувати функціонування сигнальних шляхів (Feng et al., 2022),

що може перешкоджати адаптації до фізичних навантажень (Kraus and Slentz, 2009).

Певні антигіпертензивні препарати здатні знижувати серцевий викид, периферичну вазодилатацію та перфузію тканин. Зокрема, β -блокатори впливають на фізіологічну відповідь на субмаксимальні навантаження, знижуючи частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск і периферичний кровоплин, водночас спричиняючи м'язову втому та посилення суб'єктивного сприйняття фізичного зусилля (Derman and Schwellnus, 1998). Це не лише ускладнює вибір інтенсивності навантажень на підставі частоти серцебиття, а й погіршує адаптацію до тренувань. Проте продемонстровано, що комбінація фізичних навантажень з антигіпертензивними препаратами забезпечує додаткові переваги порівняно з виключно фармакотерапією (Motoyama et al., 1998). Питання взаємозв'язку впливу ліків і фізичних навантажень потребує подальших досліджень.

Вплив статі

Хоча дедалі частіше повідомляється про статеві відмінності в епідеміології та патофізіології судинного старіння, доказових даних на цю тему недостатньо (Seeland et al., 2021). Вважається, що до настання менопаузи судинне старіння в жінок відбувається повільніше, ніж у чоловіків, а потім швидкості старіння урівнюються (DuPont et al., 2019; Lu et al., 2020). Менопаузальний перехід підсилює вікове збільшення жорсткості артерій у жінок середнього віку (Samargandy et al., 2020), натомість замісна терапія естрогенами асоціюється зі зниженням артеріального тиску та жорсткості артерій (Scuteri et al., 2001). З іншого боку, в чоловіків із низьким рівнем тестостерону спостерігаються порушення ендотеліальної функції та наростання жорсткості

судин (Moreau et al., 2020). Зважаючи на розбіжності в перебігу судинного старіння, до клінічних досліджень, присвячених судинному старінню, слід у рівних частках включати чоловіків і жінок.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У зв'язку зі збільшенням частки осіб похилого віку актуальність питання судинного старіння зростає. Судинне старіння не лише підвищує витрати на лікування, а й погіршує якість життя, тому надзвичайно важливо розробити методи сприяння здоровому старінню. У судинному старінні беруть участь такі процеси, як окисний стрес, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, старіння клітин, розлади автофагії, ремоделювання позаклітинного матриксу, кальцифікація судин тощо. Хоча деякі стратегії нефармакологічного та фармакологічного впливу на ці процеси вже відомі, багатогранна природа судинного старіння ускладнює їх застосування й оцінювання ефективності. Деякі з описаних у цьому огляді підходів уже вивчалися в клінічних дослідженнях, але не завжди прицільно в контексті судинного старіння. Однією з причин цього є те, що показники судинного старіння (жорсткість артерій, ендотеліальна дисфункція) рутинно не визначаються в клінічній практиці, відповідно, критеріїв виявлення осіб високого ризику не існує.

Здатність модулювати процеси судинного старіння описано для багатьох відомих фармакопрепаратів, що застосовуються в кардіології та для лікування цукрового діабету 2-го типу, а також для низки нових молекул, але дотепер існує потреба в подальших дослідженнях, здатних довести ефективність і безпеку цих засобів.

Література

Roth L., Dogan S., Tuna B.G., Aranyi T., Benitez S., et al. Pharmacological modulation of vascular ageing: a review from VascAgeNet. *Ageing Res. Rev.* 2023; 92: 102122. doi: 10.1016/j.arr.2023.102122.