

Ендотеліт у патогенезі хронічної ІХС: клінічні прояви та підходи до лікування

Незважаючи на те що протягом останніх років у клінічній практиці активно впроваджувалися стратегії оптимізації профілактики та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС), наслідки цього стану все ще становлять значний тягар для здоров'я людини, утримуючи провідні позиції у структурі смертності та захворюваності. Етіологія ішемії міокарда наразі всебічно вивчається. Клінічні, ангіографічні й автопсійні дані свідчать про складну патофізіологію ІХС, що виходить за рамки загальноприйнятої та спрощеної ролі атеросклерозу. Зокрема, існує гіпотеза, що запалення, впливаючи на ендотеліальні клітини (ЕК), стимулює розвиток та еволюцію атеросклерозу, а також спричиняє виникнення гострих тромботичних ускладнень. Водночас запалення може бути не лише причиною, а й наслідком ІХС. У такому разі воно спочатку охоплює міокард і лише потім стає системним. Беззаперечно важливу роль у регуляції запальних реакцій відіграє ендотелій. Тривалий вплив тригерних патофізіологічних стимулів на клітини ендотелію є пусковим механізмом його прозапальної активації з розвитком ендотеліїту, а надалі – ендотеліальної дисфункції, що зумовлює хронічне порушення регуляції мікроциркуляції органів і тканин із наступним розвитком ішемічних ускладнень.

Ендотеліт як причина та наслідок хронічної ІХС

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це патологічний процес, що в більшості випадків характеризується розвитком атеросклеротичних бляшок в епікардіальних артеріях, а в його основі лежить порушення кровотоку у судинах серця, що призводить до недостатнього кровопостачання серцевого м'яза. ІХС є хронічним та, як правило, прогресуючим захворюванням навіть під час стабільного клінічного перебігу [1]. Беззаперечно важливу роль у розвитку та клінічних проявах атеросклеротичного ураження судин серця, як одного із провідних етіологічних чинників ІХС, відіграють запалення ендотелію (ендотеліт) та ендотеліальна дисфункція. Відомо, що специфічне розпізнавання антигенів рецепторами імунної системи ініціює місцеву запальну відповідь проти патогенів або тканин самого господаря. Запальні реакції зазвичай є адаптивними та знищують збудника чи сприяють гомеостазу, стимулюючи видалення пошкодженої тканини й мертвих клітин фагоцитами. І навпаки, надмірна за інтенсивністю або тривалістю запальна відповідь може бути патогенною та викликати посилення місцевого пошкодження тканини: саме такий дезадаптивний запальний процес зумовлює розвиток ендотеліїту та дисфункції ендотелію, спричиняючи цим самим розлади ендотеліальної регуляції судинного тону, а також може бути рушійним чинником в ініціації та прогресуванні атеросклерозу, як наслідок – ІХС [2, 3].

Ендотеліальна дисфункція – ключовий момент у патогенезі атеросклерозу, тоді як атеросклероз – клінічний прояв ендотеліальної дисфункції [4-6]. Як відомо, зміни в ендотеліальному моношарі відбуваються ще на ранніх стадіях атерогенезу [7]. Проте ендотеліт та ендотеліальна дисфункція не лише беруть участь у розвитку ІХС, передуючи атерогенезу, а й відіграють важливу роль у подальшому прогресуванні атеросклерозу та ІХС, про що зокрема свідчить підвищення рівня маркерів системного запалення, таких як С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлин альфа

(ФНП-α), інтерлейкін-1β, інтерлейкін-6 та інтерлейкін-8 у системному кровообігу пацієнтів з ІХС, а також доведений зв'язок підвищеного рівня цих маркерів із ступенем ураження коронарного русла та дестабілізацією перебігу захворювання [8, 9]. У дослідженні, проведеному Р. Severino та співавт., було встановлено, що локальне запалення впливає на продукцію деяких протеолітичних ферментів, що сприяє розриву атеросклеротичної бляшки [10]. Окрім цього, ендотеліт та ендотеліальна дисфункція вважаються незалежними предикторами розвитку рестенозів після інтервенційних втручань у пацієнтів з ІХС, що було продемонстровано у дослідженні Wang і співавт. [11, 12].

Фактори ризику розвитку ендотеліїту

Одними з основних антигенів імунної відповіді при розвитку атеросклерозу нині вважаються окиснені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) [13, 14], які відіграють фундаментальну роль у всьому процесі атерогенезу, починаючи від утворення бляшок і закінчуючи їх дестабілізацією. Окиснені ЛПНЩ підвищують експресію аргінази та знижують рівень ендотеліальної NO-синтази (eNOS) в ендотеліоцитах, тим самим сприяючи зменшенню продукції оксиду азоту (NO), стимулюють утворення активних форм кисню (АФК) і посилюють адгезію моноцитів до активованих ЕК, чим зумовлюють розвиток ендотеліїту та ендотеліальної дисфункції [15, 16]. Крім того, окиснені ЛПНЩ можуть індукувати міграцію та проліферацію гладеньком'язових клітин судин (VSMC), активують сигнальні шляхи SR/TLR (Toll-подібний рецептор) у макрофагах, що призводить до індукції прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-1β шляхом активації цитозольного протеїну Nod-подібного рецептора (NLRP3), а також до продукції АФК. Окиснені ЛПНЩ можуть індукувати апоптоз і некроз судинних ЕК, VSMC і макрофагів [17-20]. Отже, підвищені рівні окиснених ЛПНЩ пов'язані з нестабільністю бляшок і позитивно корелюють із тяжкістю

ішемії міокарда при атеросклеротичних ураженнях вільцевих артерій [21]. Ці процеси модулюються надмірною експресією лектиноподібних окиснених ЛПНЩ-рецепторів-1 (LOX-1) ЕК. ЕК посилюють експресію LOX-1 у відповідь на стимуляцію окиснених ЛПНЩ прозапальними цитокінами та проатерогенними факторами, як-от ангіотензин II. На кінцевих етапах атерогенезу окиснені ЛПНЩ спричиняють розвиток апоптотичної смерті ЕК, можливо, саме через надмірну експресію LOX-1.

LOX-1 важливі для ендотеліально-опосередкованого судинного гомеостазу та запобігання зсіданню крові у фізіологічних умовах [12]. Модуляція LOX-1 окисненими ЛПНЩ призводить до надлишкового вироблення супероксид-аніонів. У присутності NO вони зумовлюють утворення пероксинітриду (ONOO⁻) – високореактивного токсичного окислювача ЕК, який спричиняє апоптоз клітин [22].

До інших чинників ризику, причинно пов'язаних з атеросклерозом, та, відповідно, із розвитком ІХС, належать артеріальна гіпертензія, куріння, гіперглікемія, ожиріння та метаболічний синдром. Хоча механізми, які пов'язують ці чинники ризику з атерогенезом, наразі залишаються не до кінця з'ясованими, всі вони також впливають на розвиток дисбалансу оксидантно-протиоксидантної системи та беруть участь в активації запальних шляхів, зумовлюючи розвиток ендотеліїту. Як наслідок – вплив атерогенних факторів ризику, в тому числі розглянутих вище, перешкоджає виробленню ЕК ендогенних вазодилаторів, зокрема NO [23], що сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції.

Механізми розвитку ендотеліїту

Ендотелій як повноцінний орган відіграє беззаперечно важливу роль у регуляції запальних реакцій. Він не тільки служить фізичним бар'єром, який обмежує потік речовин і рідини в тканини та з них, але також виступає ключовим гравцем у регуляції гомеостазу судинного тону шляхом вивільнення вазодилаторних факторів, як-от NO



В.К. Ташук

та простаглілін, і вазоконстрикторних факторів, як-от ендотелін-1 і тромбосан А2 [24-26]. Ендотелій є джерелом широкого спектра факторів, які локально регулюють проникність, ріст і міграцію клітин, функцію тромбоцитів і запалення [24, 27]. Оскільки запалення вирішальною мірою включає адгезію, просочування судин й інфільтрацію імунних клітин, а також активацію цих інфільтрованих імунних клітин [28], стає зрозуміло, що активація ЕК може спричинити запалення судин і, зрештою, тканин.

У фізіологічних умовах завдяки виробленню NO та простагліліну (PGI2) лейкоцити не можуть тривало прилипати до ендотелію. Під дією запалення значно змінюється взаємодія між ендотелієм і лейкоцитами, що призводить до експресії ЕК молекул адгезії, які зв'язуються з лейкоцитами, зберігаючи та посилюючи місцеву запальну реакцію [10].

Відомо, що ендотелій реагує на запалення підвищенням проникності, розширенням судин, наростанням діapedезу лейкоцитів, коагуляції та тромбоутворення. Механізм стимуляції ендотелію залежить від тригерного агента та зазвичай пов'язаний із викидом низки медіаторів запалення й мобілізації вмісту гранул ЕК на клітинній поверхні [29, 30]. Коли є потреба більш стійкої й ефективної регуляції запального процесу, реалізується наступна стадія ендотеліальної відповіді, основним механізмом якої є цитокінозалежна активація плеїотропних факторів транскрипції, як-от ядерний фактор κB (NF-κB), що впливає на експресію генів і синтез білків [31]. Стимуляція ендотелію, що відбувається під дією ушкоджувальних факторів і медіаторів запалення, опосередковується рецепторами, пов'язаними з G-білком (GPCR), є тимчасовою та не призводить до стійких морфологічних і функціональних змін.

Однак ЕК мають певний фізіологічний ліміт адаптивної реакції на дію стимулів різного генезу, перевищення якого неодмінно спричинятиме пошкодження ендотелію та розвиток його запалення – ендотеліїту [32]. Розвиток ендотеліїту є наслідком як прямої інвазії інфекційних патогенів, так й імунної відповіді хазяїна [33]. Термін «ендотеліт» спочатку використовувався для опису патологічного процесу рогики, який класично проявляється її набряком і наявністю запальних клітинних відкладень або преципітатів. Проте пізніше було встановлено, що ендотеліт також може розвиватися внаслідок

оксидативного стресу, впливу цитокінів, ішемії/гіпоксії тканин, дисліпопротеїнемії, ендогенної та екзогенної інтоксикації, вікових змін та інших патологічних процесів, що виникають на тлі артеріальної гіпертензії, дії полютантів сигаретного диму, старіння, а також інфекцій, у тому числі вірусних [34-36]. Пряме ураження ендотеліоцитів вірусами або їх опосередковане пошкодження імунними клітинами, цитокінами та вільними радикалами може призвести до вираженої дисфункції ендотелію, що своєю чергою спричиняє порушення мікроциркуляції та вазоконстрикції з подальшим розвитком ішемії органів, запалення, набряку тканин і гіперкоагуляції [37].

Зокрема, у низці досліджень продемонстровано, що судинний ендотеліт зумовлює системне запалення та коагулопатію, які є ключовими ланками патогенезу гострого респіраторного дистрес-синдрому, поліорганної недостатності та синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання при коронавірусній хворобі (COVID-19) [38, 39]. Окрім цього, за даними J. Seeßle та співавт. (2021), через 12 міс після COVID-19 до нормального рівня здоров'я повністю повернулися тільки 22,9% пацієнтів [40]. Було встановлено, що біохімічні та запальні шляхи в організмі можуть залишатися порушеними протягом тривалого часу після стихання інфекції SARS-CoV-2 навіть у безсимптомних і помірно уражених пацієнтів [41]. Вважається, що ендотеліт, який зберігається після гострої фази, стає однією з головних причин клінічних симптомів Long COVID [42].

Зміни ЕК реєстрували й у разі їх інфікування іншими вірусними агентами, зокрема вірусами простого герпесу 1 та 2 типів, вірусом Епштейна – Барр, цитомегаловірусом, вірусом герпесу 6 типу та вірусом грипу типу А [43-45]. Такі зміни ЕК характеризуються зниженням активності натрієвої помпи, пошкодженням щільних міжклітинних контактів, активацією вироблення цитокінів (TNF, IL-6, 10 та 1β, TLR4, ендотеліального фактора росту судин і CXCL8), вираженим зниженням експресії eNOS і модуляцією експресії інгібітора активації плазміногена 1 типу (PAI-1). Ці внутрішньоклітинні зміни супроводжуються значним збільшенням проникливості ендотеліального бар'єра, активацією мікротромбоутворення й тяжким перебігом запального процесу [46, 47].

Наслідки ендотеліїту при ІХС

Системне пошкодження ендотелію, ендотеліт є причиною його ремоделювання – стійкої зміни структури та функції, що призводить до втрати контролювальних впливів ЕК із формуванням вираженого зниження судинного тону, дифузної зміни перфузії тканин, генералізованого підвищення проникності та гіперкоагуляції [48].

Здатність ендотелію регулювати судинний гомеостаз значною мірою залежить від продукції NO, який синтезується з L-аргініну під дією NOS і низки коферментів. Окиснені ЛПНЩ підвищують експресію аргінази та, відповідно, знижують біодоступність аргініну для NOS, сприяючи зменшенню продукції

NO, що є основним фактором, який лежить в основі дисфункції ендотелію [49]. На тлі зниження рівня NO в тканинах серця підвищується тонус коронарних судин і знижується вільний кровоток. Окрім регуляції судинного тону, NO виконує низку інших функцій, а саме знижує адгезію й агрегацію тромбоцитів, адгезію лейкоцитів, запобігає проліферації гладких м'язів, гальмує процеси ремоделювання судинної стінки, знижує виділення прозапальних цитокінів, інгібує експресію молекули клітинної адгезії ICAM-1 (молекули міжклітинної адгезії 1 типу), VCAM-1 (молекули адгезії судинного ендотелію 1 типу) та тканинного фактора, інгібує

виділення хемокинів, як-от MCP-1, пригнічує утворення комплексів окиснених ЛПНЩ, запобігає вазоконстрикторним ефектам тромбоксану A2, серотоніну, що виділяються з тромбоцитів, знижує стабільність мРНК, моноцитарного хемотаксичного фактора, пригнічує експресію прозапальних генів (NF-κB) та має ангіопротекторні властивості, що робить недостатність NO основною ознакою ендотеліальної дисфункції [50, 51]. Таким чином, формується ланцюжок: ендотеліт – ендотеліальна дисфункція – дефіцит NO – запуск розвитку атеросклерозу – ішемія та гіпоксія кардіоміоцитів.

Дисфункція ендотелію з дефіцитом NO, підвищенням експресії факторів

росту, локальних вазоактивних речовин, протеїнів і протеїназ матриксу призводить до судинного ремоделювання, пошкодження структури судини, адгезії моноцитів, що є причиною прогресування атеросклерозу [4].

Наслідком дисфункції ендотелію з порушенням ендотеліозалежного вільного кровотоку є розвиток гіпоксії й ішемії міокарда [52]. Крім цього, атеросклероз коронарних артерій безпосередньо впливає на баланс і потребу постачання міокарда киснем, а також є фактором, що становить 90% епізодів ішемії міокарда [53].

Продовження на стор. 36.

ТІВОРЕЛЬ® TIVOR-L®





ЛІВООБЕРТАЛЬНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ, ПОСИЛЕНИЙ АНТИГІПОКСАНТОМ, ДЛЯ ЗАХИСТУ СЕРЦЯ ТА СУДИН ПРИ ІХС

Тіворель сприяє:

- Відновленню функції ендотелію¹
- Покращенню енергозабезпечення міокарда²
- Зменшенню кількості та тривалості нападів стенокардії³
- Зменшенню ризику розвитку шлуночкових аритмій та атріовентрикулярних блокад¹

1. Резолюція Ради експертів – спільного засідання Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України та Правління Асоціації аритмологів України «Мистецтво прийняття обґрунтованих рішень» у 2017 році. 2. Шумаков В.О. Можливі шляхи ефективної енергетичної підтримки міокарда. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 5-6 (522-523), 2022 р. 3. Fushyey I.M., Podsevakhina S.L., Chabanna O.S., Tkachenko O.V. (2019) Evaluation of the efficacy and tolerability of the combination of L-carnitine and arginine hydrochloride in patients with stable stress angina. Fam. Med., 3(83): 81–85. (In Ukr.).

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Тіворель. Склад: 1 мл розчину містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Показання.** У складі комплексного лікування ішемічної хвороби серця. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лікарського засобу. Тяжкі порушення функції нирок; гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. Інфаркт міокарда (у тому числі в анамнезі). Повний перелік протипоказань, побічний реакції, а також детальну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Тіворель (реєстраційне посвідчення №UA/15067/01/01). **Виробник.** ТОВ «Юрія-Фарм».



www.uf.ua



Ендотеліт у патогенезі хронічної ІХС: клінічні прояви та підходи до лікування

Продовження. Початок на стор. 34.

Як відомо, оптимальним джерелом енергії для кардіоміоцитів є β -окиснення жирних кислот. В умовах гіпоксії й ішемії порушується постачання кисню та поживних речовин до кардіоміоцитів, а тому вони змушені переключатися на анаеробний гліколіз, який дає їм змогу вижити. При цьому в процесі окиснення 1 молекули глюкози утворюється 38 молекул АТФ, тоді як у разі β -окиснення найпоширеніших жирних кислот – стеаринової та пальмітинової – може утворитися по 138 молекул АТФ. Отже, серце при ІХС – мотор без палива. Саме тому патогенетично обґрунтованим є застосування препаратів, які впливають на енергетичний обмін міокарда та відновлюють його нормальний окисний шлях синтезу АТФ [54].

Лікування ендотеліту при ІХС Зменшення проявів ендотеліту при ІХС

Потенційно ефективним підходом до корекції дисфункції ендотелію, що виникає на тлі ендотеліту, є відновлення нормального рівня синтезу NO, зокрема шляхом надання додаткових субстратів для NOS. Таким субстратом є L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, котра, будучи попередником NO, відіграє важливу роль у регуляції судинного тону та серцево-судинного гомеостазу загалом [51, 55]. Підвищення біодоступності NO не лише забезпечує ендотеліальну вазодилатацію, а й зменшує активацію прозапальних генів і експресію молекул ендотеліальної адгезії, впливаючи таким чином на атерогенез [55].

Ефективність застосування L-аргініну в дозі 2 г 3 р/добу протягом 4 тиж для лікування пацієнтів зі стабільною стенокардією І-II функціональних класів (ФК) було доведено в дослідженні A. Pallosi та співавт., у якому продемонстрували його здатність сприяти зниженню ФК стенокардії, систолічного артеріального тиску (АТ) у спокої, поліпшенню якості життя, підвищенню концентрації L-аргініну та циклічного гуанозинмонофосфату [56].

У проспективному подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні, проведеному M.R. Adams і співавт., пероральний прийом L-аргініну в дозі 21 г/добу протягом 3 днів сприяв значному покращенню ендотеліальної вазодилатації та зниженню адгезії моноцитів до ендотелію (з 50 ± 1 до $42 \pm 2\%$; $p < 0,01$) у хворих з ангіографічно підтвердженим коронарним атеросклерозом [57].

Надалі в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні з двома періодами лікування (аргінін/плацебо) тривалістю 2 тиж кожний було продемонстровано, що призначення аргініну сприяє покращенню ендотеліальної вазодилатації плечових артерій, толерантності до фізичного навантаження та якості життя пацієнтів зі стабільною

стенокардією напруження II-III ФК. Зокрема, максимальна вазодилатація плечових артерій у групі аргініну значно зросла порівняно з вихідним рівнем ($8,0 \pm 4,9$ проти $5,5 \pm 4,5$ відповідно; $p = 0,004$), тоді як у групі плацебо динаміки тону судин не було ($5,8 \pm 5,3$ проти $5,8 \pm 6,4$ до та після призначення плацебо відповідно; $p = 0,95$). Час виконання навантаження збільшився на 16% у період лікування порівняно зі зменшенням на 4% під час періоду плацебо ($p = 0,05$). Крім цього, в групі аргініну спостерігали вірогідне покращення якості життя, оцінену згідно з опитувальником SF-36 (68 ± 13 балів у групі лікування проти 63 ± 21 балів у групі плацебо; $p = 0,04$) [58]. Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, що включало 22 пацієнтів зі стабільною стенокардією, свідчать про покращення толерантності до фізичного навантаження лише за 3 дні прийому аргініну [59].

L-аргінін довів свою ефективність у разі його включення в комплексну терапію ішемії міокарда. Зокрема, введення L-аргініну в дозі 3 г/добу протягом 15 днів забезпечувало підвищення активності ферменту супероксиддисмутази, що поглинає вільні радикали, та збільшення рівнів загальних тіолів і аскорбінової кислоти із супутнім зниженням перекисного окиснення ліпідів, умісту карбонілів, сироваткового холестерину й активності прооксидантного ферменту ксантиноксидази [60]. У дослідженні W.H. Yin і співавт. у 31 пацієнта зі стабільною ІХС пероральний прийом L-аргініну в дозі 10 г/добу протягом 4 тиж сприяв поліпшенню ендотеліальної функції та зниженню окиснення ЛПНЩ [61].

Метаболізм NO в організмі є циклічним: NO може утворюватися не лише шляхом синтезу з аргініну, але й шляхом його відновлення з нітрит-іону – продукту автоокиснення NO й основного резервуару NO в циркуляції. У цьому аспекті ще одним важливим ефектом аргініну є вплив на функцію нирок, а саме на виведення нітритів із сечею. У плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному J.Y. Schneider і співавт., пероральне введення аргініну в дозі 10 г/добу впродовж 3-6 міс запобігало втраті біоактивності NO шляхом збільшення реабсорбції нітриту в ниркових каналцях [62].

Нещодавно проведений систематичний огляд підтвердив позитивний ефект добавок аргініну в дозі 3 г/добу при його застосуванні в пацієнтів із серцево-судинними розладами, особливо для запобігання прогресуванню артеріальної гіпертензії й атеросклерозу. Існує думка, що атеросклероз викликано нестачею L-аргініну, найімовірніше, через порушені взаємозв'язок між лізином і L-аргініном і взаємодію між метаболізмом естрогену та L-аргініну [18]. Аргінін у дозі 3 г/добу сприяв синтезу NO без розвитку токсичних ефектів [51].

Усунення наслідків ендотеліту при ІХС – гіпоксії міокарда

L-карнітин (3-гідрокси-4-N, N, N-триметиламінобутират) – це вітаміноподібна модифікована амінокислота, яка відіграє важливу роль у підтримці енергетичного забезпечення організму. Роль L-карнітину в енергетичному обміні міокарда полягає в здатності сприяти перенесенню вільних жирних кислот усередину мітохондрій, забезпечуючи таким чином окисний метаболізм у кардіоміоциті та сприяючи нормальному функціонуванню лівого шлуночка [63, 64]. Крім цього, L-карнітин стимулює видалення з мітохондрій продуктів окиснення жирів та інших недоокиснених речовин, що відбувається під час ішемічних подій і може призвести до фатальних шлуночкових аритмій [65].

Згідно з результатами метааналізу, який включав 13 плацебо-контрольованих досліджень, застосування L-карнітину знижувало ризик смерті від усіх причин на 27%, шлуночкових аритмій – на 65% і стенокардії – на 40% [66].

Результати ще одного метааналізу 17 рандомізованих контрольованих досліджень, проведеного X. Song і співавт. (2017), підтвердили безпеку й ефективність застосування L-карнітину в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. L-карнітин сприяв значному підвищенню загальної ефективності, фракції викиду лівого шлуночка, ударного об'єму (8,21 мл), серцевого викиду (0,88 л/хв), а також зменшенню розмірів лівого шлуночка та зниженню рівнів BNP ($-124,60$ пг/мл) і NT-proBNP ($-510,36$ пг/мл) у сироватці крові [63].

Крім того, L-карнітин сприяє зниженню рівнів загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів, а також підвищенню вмісту ліпопротеїнів високої щільності, що було продемонстровано в метааналізі 55 рандомізованих контрольованих досліджень [67].

L-карнітин має антиоксидантні та протизапальні властивості. Він є прямим антиоксидантом і видаляє вже утворені радикали кисню та пригнічує генерацію радикалів кисню цитозольними й мембранопов'язаними ферментами внаслідок утворення комплексів з іонами заліза та міді в їхніх активних центрах, а також впливає на функціональну активність прозапальних клітин [68]. L-карнітин знижує експресію білка індукцибельної NOS (iNOS) – прозапального ферменту, що генерує велику кількість радикалів NO, які чинять цитотоксичну дію на чужорідні та власні клітини людини;

гальмує активність NF- κ B, знижує експресію прозапальних цитокінів TNF й IL-6 і збільшує експресію захисного білка PPAR α , а також блокує розвиток апоптозу за цим механізмом [68, 69].

Тіворель® – ендотеліопротектор і антигіпоксанти в одному флаконі, застосування котрого є патогенетично обґрунтованим для лікування пацієнтів з ІХС. У разі хронічної ІХС рекомендованою є така схема застосування розчину Тіворель®: 1 флакон внутрішньовенно краплинно 1 р/добу 10 днів із подальшим переходом на пероральний Тівортін аспарат по 2 мірні ложки 2 р/добу до 2 міс. Завдяки комплексному складу (2,0 г левокарнітину та 4,2 г L-аргініну гідрохлориду) Тіворель® поліпшує енергозабезпечення серцевого м'яза, посилює окиснення вуглеводів у циклі трикарбонових кислот, забезпечує антиоксидантну, антигіпоксичну дію, зменшує прояви ендотеліту та покращує ендотеліальну функцію, запобігає розвитку та прогресуванню атеросклеротичних бляшок.

Україна належить до країн із дуже високим ризиком розвитку серцево-судинної патології, наслідком чого є зниження працездатності та зростання рівня інвалідності в осіб працездатного віку. У цьому аспекті важливе значення надається своєчасному виявленню категорії осіб із високим кардіоваскулярним ризиком і проведенню належних профілактичних заходів у цій когорті пацієнтів. Інструментом, який допомагає клініцистам оцінити ризик розвитку серцево-судинної події (фатальної чи нефатальної) в найближчі 10 років в умовно здорових осіб (відсутність серцево-судинної патології, стентування/шунтування коронарних судин, цукрового діабету, високого рівня загального холестерину або його фракцій, сімейної гіперхолестеринемії, дуже високого рівня АТ (систолічний АТ – до 179 мм рт. ст.), хронічної хвороби нирок) віком 40-69 років, які мають чинники ризику, є шкала SCORE2 (Systematic COronary Risk Estimation-2). Оцінка серцево-судинного ризику за шкалою SCORE2 проводиться за 5 параметрами, а саме статі, віку, статусу куріння, рівня АТ і загального холестерину в ммоль/л. Якщо статі і віку є тими чинниками, які не піддаються модифікації, то на інші три – куріння, рівень АТ і загального холестерину – впливати необхідно. Зокрема, всім пацієнтам рекомендуються відмова від тютюнокуріння, корекція підвищеного АТ і дисліпідемії [70].

Варто зазначити, що ці три чинники ризику перегукуються в контексті розвитку ендотеліальної дисфункції. Саме тому доцільним є призначення розчину Тіворель® для корекції проявів ендотеліальної дисфункції та профілактики розвитку кардіоваскулярних подій пацієнтам високого ризику за шкалою SCORE2.