

Кардиопротекторный препарат АТФ-лонг® и его влияние на метаболические процессы в миокарде

А.К. Жигунова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

В статье представлена информация о метаболических процессах, проходящих в нормальном и ишемизированном миокарде. Рассмотрен отечественный кардиопротектор АТФ-лонг® — представитель класса разнолигандных координационных соединений с макроэргическими фосфатами, пояснены механизмы его действия, а также представлены результаты экспериментальных и клинических исследований препарата.

Ключевые слова: энергетический обмен миокарда, аденозинтрифосфорная кислота, макроэргические соединения, гистидин, калий, магний, АТФ-лонг®, кардиопротекторы.

Энергетический обмен в нормальном и ишемизированном миокарде

Способность сердечной мышцы выполнять свои основные функции зависит от тонкого равновесия между работой, которую миокарду следует произвести для обеспечения потребности всего организма в кислороде и питательных веществах, и энергией, обеспечиваемой проходящими в кардиомиоцитах процессах синтеза макроэргических соединений (Ventura-Clapier R., 2009).

Сердце млекопитающих называют «энергетически всеядным» из-за его способности использовать для получения необходимой энергии параллельно как жиры, так и углеводы с преобладанием одного из механизмов в зависимости от существующих условий (Taegtmeyer H., 2004).

В условиях достаточного поступления кислорода основными источниками энергии для здорового сердца являются жирные кислоты (ЖК) и глюкоза. При этом за счет катаболизма свободных ЖК клетки миокарда получают 60–90% необходимой энергии, а за счет углеводов — 10–40% (Шумаков В.А. и соавт., 2005). Наиболее выгодным в плане синтеза макроэргических соединений является β -окисление ЖК: при полном окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты продуцируется 130 молекул аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) — основного источника энергии во всех процессах клеточного метаболизма. Тем не менее, этот путь наиболее требователен в отношении потребления кислорода.

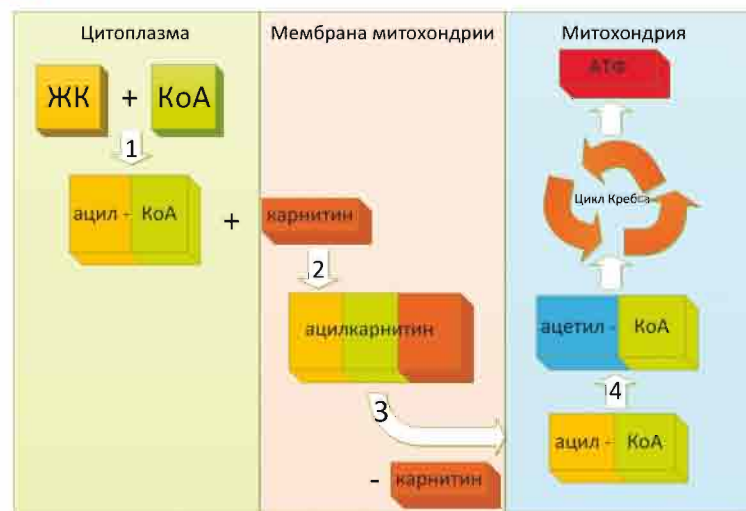
ЖК подвергаются β -окислению в митохондриях, которые, как известно, обильно представлены в кардиомиоцитах, компактно структурированы и занимают около 30% объема клетки (Ventura-Clapier R. et al., 2004). После активации ЖК в цито-

золе под влиянием фермента ацил-S-коэнзим А (КоА)-синтетазы посредством присоединения коэнзима А с образованием ацил-S-КоА полученный комплекс не способен самостоятельно проникнуть через митохондриальную мембрану. Необходима реализация карнитинзависимого челночного механизма трансмембранного транспорта, когда ацил-S-КоА при участии карнитин-пальмитоилтрансферазы I связывается на наружной стороне мембраны с карнитином, образуя ацилкарнитин. Затем полученный комплекс проникает с помощью мембранной транслоказы на внутреннюю стенку мембраны, где с помощью карнитин-пальмитоилтрансферазы II и осуществляется высвобождение из этого соединения собственно ацил-S-КоА. В митохондриях он вступает в цикл β -окисления, который завершается синтезом 2 молекул ацил-

S-КоА, являющегося субстратом для цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса). В ходе цикла Кребса высвобождается энергия, аккумулирующаяся при окислительном фосфорилировании аденозиндифосфата (АДФ) в виде макроэргического соединения АТФ (Полонецкий Л.З. и соавт., 2002) (рис. 1).

Что касается глюкозы, то после проникновения в цитоплазму кардиомиоцита, осуществляемого с помощью белков-переносчиков, она под влиянием гексокиназы подвергается фосфорилированию с образованием глюкозофосфата. В дальнейшем глюкозофосфат как служит для депонирования энергии в виде синтеза гликогена, так и вступает в реакции гликолиза. Результатом 10 реакций гликолиза, протекающих в цитоплазме и катализируемых множеством ферментов, в том числе фосфофруктокиназой, является

Рис. 1



Катаболизм ЖК в кардиомиоците:

1 — ацил-S-КоА-синтетаза; 2 — карнитин-пальмитоилтрансфераза; 3 — транслоказа; 4 — комплекс β -окисления

синтез 2 молекул пирувата и 8 молекул АТФ. При наличии достаточного количества кислорода пируват, поступая внутрь митохондрий, подвергается (под влиянием пируват-дегидрогеназного (ПДГ) комплекса ферментов) окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-S-CoA, участвующего в цикле Кребса (рис. 2). В условиях дефицита кислорода из пирувата с участием лактатдегидрогеназы синтезируется лактат.

Повышение нагрузки на сердечную мышцу, как правило, приводит к интенсификации катаболизма углеводных субстратов за счет активации ПДГ-комплекса; при этом активность ПДГ-фосфатазы определяется в том числе и концентрацией ионов Ca^{2+} внутри митохондрий. Подобные изменения в условиях интенсивной нагрузки, а значит, при повышении кислородного запроса, играют адаптивную роль (Goodwin G.W. et al., 1998). Хотя при β -окислении ЖК в результате полного окисления 1 молекулы ЖК продуцируется большее число АТФ, нежели при окислении глюкозы (130 против 38 соответственно), однако затраты кислорода при β -окислении ЖК значительно превосходят таковые при катаболизме глюкозы (46 атомов против 12 соответственно). Таким образом, если подсчитать соотношение между числом полученных молекул АТФ и затраченных молекул кислорода, для β -окисления ЖК указанный коэффициент составит 5,7, а для аэробного гликолиза — 6,3.

Катаболизм ЖК также стимулируется в условиях увеличения выполняемой миокардом работы при условии достаточного обеспечения кислородом. Важную роль в этом процессе играет снижение уровня малонил-CoA (предположительно, вследствие прямой аднергической стимуляции), который является мощным ингибитором лимитирующего β -окисление ЖК фермента — карнитин-пальмитоилтрансферазы I. Однако рост интенсивности β -окисления при повышении нагрузки

незначителен, что приводит к перераспределению метаболизма миокарда с увеличением доли процессов аэробного гликолиза (Шумаков В.А. и соавт., 2005).

В условиях недостаточной перфузии клеток миокарда при недостатке необходимого для всех окислительных реакций кислорода гликолиз идет по низкоэффективному в плане продукции АТФ (из 1 молекулы глюкозы продуцируется всего 2 молекулы АТФ) анаэробному пути. В ходе анаэробного гликолиза пириновградная кислота восстанавливается до кисломолочной. Однако кисломолочная кислота не может быть утилизирована клеткой без использования кислорода, поэтому в условиях его дефицита лактаты накапливаются, вызывая ацидоз. Вследствие закисления среды снижается активность ферментов, задействованных в реакциях гликолиза, в том числе фосфофруктокиназы, за счет чего гликолиз тормозится.

Кроме того, ингибируется активность транслоказ, отвечающих за поступление ацил-S-CoA в митохондрии для осуществления высокопродуктивного в энергетическом плане процесса β -окисления. В цитоплазме накапливаются свободные ЖК, что еще более усугубляет неблагоприятную для энергетического обмена ситуацию и способствует повреждению клеточных мембран. Подавляется транспорт АТФ из митохондрий к месту приложения. В условиях дефицита АТФ запускается каскад метаболических изменений, свойственных клеткам ишемизированного миокарда и приводящий в итоге к ухудшению его диастолической и систолической функции. Одно из звеньев, участвующих в реализации описанных нарушений, — нарастание внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

В условиях лактат-ацидоза происходит повышение проницаемости клеточных мембран для ионов Ca^{2+} , при этом избыточное поступление Ca^{2+} внутрь кардиомиоцита вызывает потенцирование ответа клеток на адренергические влияния. Активируется фосфолипаза A_2 , запускающая механизм перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточной мембраны с образованием избытка активных форм кислорода. По мере истощения антиоксидантной системы миокарда в нем развивается оксидативный стресс (Ventura-Clapier R. et al., 2004).

Образующийся при распаде АДФ аденозин стимулирует соответствующие рецепторы чувствительных нервных окончаний, что проявляется развитием типичного для стенокардии болевого синдрома. В течение длительного времени описанные процессы в клетках миокарда обратимы, и лишь когда уровень АТФ снижается до $\leq 10\%$ нормаль-

ного, гибель клетки неизбежна. Таким образом, если реперфузия на ранних стадиях ишемии может привести к восстановлению (полному или частичному) функциональной и анатомической полноценности миокарда, то на поздних стадиях этого не происходит (Шумаков В.А. и соавт., 2005).

Таким образом, именно митохондриям принадлежит центральная роль в обеспечении кардиомиоцита необходимыми для осуществления его сократительной функции макроэргами, в том числе и при реализации механизмов ишемии/реперфузии. Сохранность функциональной состоятельности митохондриальных мембран и ферментов имеет важное значение для поддержания жизнедеятельности клеток миокарда (Garlid K.D. et al., 2009).

Метаболическая терапия сердечно-сосудистых заболеваний

Для осуществления полноценного функционирования клеток миокарда необходимо сочетание следующих факторов (Ventura-Clapier R. et al., 2004):

1. Адекватное поступление кислорода и энергетических субстратов в митохондрии.
2. Достаточная окислительная способность митохондрий и адекватный синтез высокоэнергетических фосфатов.
3. Эффективный транспорт АТФ из митохондрий к месту приложения.
4. Удовлетворительное локальное регулирование соотношения АТФ/АДФ у АТФазы.
5. Функционирование механизмов обратной связи для регулирования энергетического гомеостаза.

В случае нарушения некоторых звеньев энергетического обмена в кардиомиоцитах возникающий метаболический сдвиг можно попытаться компенсировать, оптимизировав метаболические процессы с помощью экзогенного введения лекарственных средств, обладающих цитопротекторным эффектом в отношении клеток миокарда, — кардиопротекторов (Визир В.А. и соавт., 2006).

В зависимости от механизмов действия все кардиопротекторные препараты можно распределить на две большие группы — непрямого и прямого действия. Кардиопротекторы непрямого действия опосредованно, путем влияния на иные органы и системы, способствуют улучшению метаболизма в клетках миокарда за счет снижения нагрузки на него (антикоагулянтные, антигипертензивные средства, а также вещества, влияющие на липидный обмен). Кардиопротекторы прямого действия реализуют свои эффекты непосредственно на уровне кардиомиоцитов. Точки приложения представителей последней группы могут быть различными: выделяют препараты, моделирующие функцию клеточной мембраны (например, блокаторы кальциевых каналов); стабилизирующие клеточные мембраны (антиоксиданты); нормализующие метаболиче-

Рис. 2



Катаболизм глюкозы в кардиомиоцитах:

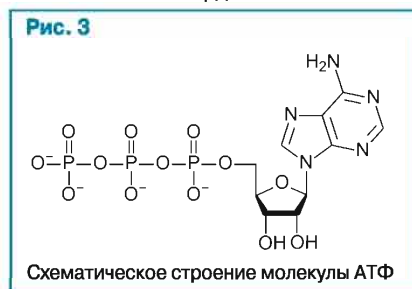
1 — гексокиназа; 2 — ПДГ-комплекс

ские процессы в клетке (препараты АТФ). С учетом того что изменения, возникающие в миокарде при его ишемизации, в последнее время рассматриваются как совокупность метаболических сдвигов различной степени обратимости, весьма многообещающими представляются лекарственные средства, способные благоприятно воздействовать на клеточный метаболизм и энергетический обмен кардиомиоцитов.

Таким образом, одним из перспективных направлений кардиометаболической терапии является применение препарата нового класса, представляющего собой разнолигандное координационное соединение, у которого в качестве одного из лигандов выступают макроэргические фосфаты (АТФ), а в качестве второго — аминокислота гистидин, с ионами калия и магния. АТФ-лонг® (ПАТ НВЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) — первый оригинальный украинский препарат этого класса, полученный отечественными учеными в результате направленного синтеза. Пространственная координация компонентов его молекулы проявляет сродство к клеточным мембранам, что позволяет препарату проникать внутрь клетки для участия в различных метаболических реакциях легче, чем его составляющим по отдельности (Вдовенко Н. и соавт., 2004).

АТФ и ее роль в клетке

Молекула АТФ представляет собой нуклеотид, образованный азотистым основанием аденином, пятиуглеродным сахаром рибозой и тремя остатками фосфорной кислоты, соединенными между собой макроэргическими связями (рис. 3). АТФ является основным энергетическим субстратом клеток человеческого организма, в том числе и миокарда.



При этом запас АТФ в кардиомиоцитах относительно невелик — за одно сокращение миокард расходует около 5–10% всего имеющегося пула АТФ. Большое значение имеет динамическое обновление запаса АТФ в сердечной мышце: полное обновление пула АТФ происходит каждые 10–15 с, а средняя продолжительность жизни 1 молекулы АТФ в миокарде составляет около 1 мин — таким образом, в человеческом сердце 1 молекула АТФ расщепляется до АДФ, аденозинмонофосфата (АМФ) и вновь восстанавливается 2400 раз в сутки (Александров А.А., 2003).

Продукция АТФ в клетках миокарда происходит как в процессе β -окисления ЖК, так и в реакциях гликолиза. Что же

касается утилизации АТФ, то основные точки ее приложения в кардиомиоцитах таковы: актомиозиновая АТФаза миофибрилл (на мышечные сокращения и ослабления расходуется до $\frac{2}{3}$ всей синтезируемой в миокарде АТФ), Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматического ретикулума, а также Na^+/K^+ -АТФаза сарколеммы (Ingwall J.S., Weiss R.G., 2004). При гидролизе фосфатных связей АТФ с образованием АДФ или АМФ происходит высвобождение аккумулированной в них энергии, расходуемой на совершение определенных реакций и течение физиологических процессов. Реакции, в которых используется АТФ, ингибируются по мере накопления продуктов ее распада (то есть АДФ и неорганического фосфора).

В результате исследований, в которых проводилась прижизненная биопсия миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, установлено, что концентрация АТФ в миокарде таких пациентов на 25–30% ниже, чем у здоровых людей (Starling R.C. et al., 1998). В экспериментах на животных показано, что сокращение пула миокардиальной АТФ при сердечной недостаточности происходит довольно медленно: потери АТФ составляют $\approx 0,35\%$ общего числа за 1 сут (Shen W. et al., 1999). За счет медленного регресса дефицит АТФ в клетках миокарда может долгое время существовать субклинически, что приводит к недооценке значения этого фактора некоторыми исследователями (Ingwall J.S., Weiss R.G., 2004).

Заслуживает внимания способность АТФ влиять на показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также на сердечный ритм. При этом хотя выраженность гипотензивного эффекта от монотерапии АТФ не слишком велика, однако достигаемый дозозависимый эффект достаточно стабилен (Fukunaga A.F. et al., 1982). Описанное свойство АТФ связывают с вазодилаторным влиянием ее пуринового нуклеотида — аденозина (Hoka S. et al., 1987).

Уже довольно давно известно о способности АТФ и аденозина оказывать негативный хронотропный (снижение частоты генерации потенциалов действия и сокращений сердца) и дромотропный (снижение скорости электротонической передачи возбуждения и, следовательно, увеличение длительности фаз сердечного цикла) эффект (Belhassen B., Pelleg A., 1984). Чувствительность клеток синусового и атриовентрикулярного узлов к АТФ и аденозину варьирует в зависимости от многих факторов, и механизм реализации указанного влияния долгое время оставался не до конца выясненным. На данный момент считается, что ключевая роль принадлежит взаимодействию аденозина с представленными в клетках синусового и атриовентрикулярного узлов специфическими аденозиновыми рецепторами подгруппы A_1 , что приводит к ингибции аденилатциклазы и, таким образом, к снижению концентрации циклического АМФ (цАМФ) с последующей активацией поступления ионов K^+ на внутреннюю сто-

рону цитолеммы. В кардиологической практике АТФ и аденозин применяются при терапии пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии и иных нарушениях ритма сердца (Eltzschig H.K., 2009).

За счет того что аденозиновые рецепторы подгруппы A_1 представлены также и в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, аденозин посредством активации вышеописанного механизма оказывает и вазодилаторный эффект на участки сосудов, проходимость которых определяется гладкими мышцами, то есть те зоны, которые в меньшей степени поражены атеросклерозом. Этим частично объясняется гипотензивный эффект АТФ и ее метаболита аденозина (Hoka S. et al., 1987; Eltzschig H.K., 2009).

Помимо того, аденозин играет важную роль в феномене ишемического прекондиционирования миокарда, то есть повышения эндогенной резистентности сердца к дефициту кислорода после кратковременных транзиторных эпизодов ишемии (Kloner R.A., Rezkalla S.H., 2006). Взаимодействуя с универсальным внутриклеточным мессенджером протениназой С, аденозин вызывает активацию АТФ-зависимых калиевых каналов, присутствующих в мембранах гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. В результате перестройки электролитного мембранного потенциала возникает укорочение потенциалов действия кардиомиоцитов, несущее защитный характер. За счет этого достигается энергосберегающий эффект — при возникновении в ближайшее время повторного эпизода ишемии в «подготовленных» клетках миокарда наблюдается замедление метаболизма, в частности гликолиза, снижение энергетических запросов клетки, замедление нарастания метаболического ацидоза. Таким образом, после ишемического прекондиционирования с участием аденозина кардиомиоциты легче переносят ишемические эпизоды (Cohen M.V., Downey J.M., 2008; Minamino T., 2012).

Использование аденозина как фармакологического миметика прекондиционирования изучалось в исследованиях Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD-I) и AMISTAD-II. Результаты AMISTAD-I свидетельствовали о достоверном уменьшении площади очагов некроза у пациентов с острым инфарктом миокарда после инфузии аденозина по сравнению с группой контроля. Тем не менее, на клинических исходах описанные изменения не отразились (Mahaffey K.W. et al., 1999). Завершившееся в 2005 г. исследование AMISTAD-II подтвердило результаты пилотного исследования в отношении сокращения размеров инфарктных очагов на фоне введения аденозина; однако и в этом случае на клинические конечные точки это практически не повлияло (Ross A.M. et al., 2005). Очевидно, что описанная тема является весьма перспективной и нуждается в дальнейшем изучении с целью выяснения тех обстоятельств, которые обусловили несоответствие между клинической симптоматикой и до-

стоверным уменьшением площади очагов некроза (на 33% в AMISTAD-I и на 57% — в AMISTAD-II).

Немалый интерес для ученых представляет также потенциальное радиопротекторное действие АТФ, в том числе и при комбинировании с Mg^{2+} , которое в настоящее время активно изучается (Swennen E.L. et al., 2008; Soneru A.P. et al., 2011).

Гистидин

Гистидин представляет собой гетероциклическую аминокислоту, большинством исследователей относимую к незаменимым, то есть не синтезируемым в человеческом организме (рис. 4).



Метаболизм гистидина в человеческом организме многогранен — гистидин участвует в синтезе многих белковых соединений, входит в состав миелиновых оболочек нервных волокон, белковой части гемоглобина и цитохрома, является предшественником медиатора воспаления гистамина. Для кардиологов особый интерес представляет участие гистидина в образовании дипептида карнозина, имеющего мощные антиоксидантные свойства и выступающего своеобразной «ловушкой» для свободных радикалов. Способность карнозина к подавлению свободнорадикального окисления с подавлением ПОЛ и окислительной трансформации белковых молекул продемонстрирована *in vitro* и *in vivo* (Klebanov G.I. et al., 1998; Nagasawa T et al., 2001). В связи со своими мембранопротекторными свойствами карнозин уже много лет привлекает внимание специалистов в области геронтологии (Hipkiss A.R., 1998).

Калий

Из всех электролитных нарушений наиболее часто в клинической практике, а особенно — в практике кардиологической, отмечается дефицит K^+ . Он может развиваться как вследствие ятрогенных причин (применение тиазидных диуретиков вызывает гипокалиемию в 40% случаев) (Gennari F.J., 2002), так и вследствие неадекватного поступления его с пищей, избыточным употреблением его физиологического антагониста — Na^+ .

При этом результатами многочисленных экспериментальных и эпидемиологических исследований доказано, что в отношении сердечно-сосудистых заболеваний K^+ оказывает профилактическое действие (Cohn J.N. et al., 2000). У пациентов с артериальной гипертензи-

ей (АГ) при условии достаточного экзогенного поступления K^+ он имеет возможность реализовать свой гипотензивный эффект за счет обеспечения вазодилатации вследствие снижения электровозбудимости гладкомышечных клеток сосудистой стенки; снижения чувствительности сердечно-сосудистой системы к стимулирующим адренергическим влияниям и действию ангиотензина II; повышения экскреции Na^+ с мочой (Ascherio A. et al., 1996). Помимо того, K^+ за счет стабилизации цитоплазматических мембран способствует угнетению ПОЛ и снижению образования свободных радикалов (Ishimitsu T. et al., 1996). Угнетение свободнорадикального окисления в клетках эндотелия уменьшает адгезию макрофагов к сосудистой стенке, что является важным фактором развития сосудистых нарушений (Ishimitsu T. et al., 1995).

Данные крупных проспективных исследований подтверждают, что адекватное поступление K^+ с пищей связано со снижением риска ишемического инсульта независимо от состава и калорийности принимаемой пищи, употребления алкоголя. Получение дополнительных 10 ммоль K^+ ежесуточно способствовало снижению относительного риска смертности вследствие ишемического инсульта на 40% (Khaw K.T., Barrett-Connor E., 1987). В более поздних исследованиях продемонстрировано, что обратная взаимосвязь между риском развития ишемического инсульта и содержанием K^+ в рационе сильнее у пациентов с АГ, чем у нормотензивных лиц, однако данный эффект нельзя объяснить одним только гипотензивным влиянием K^+ (Ascherio A. et al., 1998).

Результаты метаанализа, посвященного вопросам влияния употребления богатой K^+ пищи на АД и включающего 33 исследования, также выявили ассоциацию между поступлением K^+ и значительным снижением среднего систолического (САД) и диастолического АД (–4,4 мм рт. ст. и –2,4 мм рт. ст. соответственно) (Whelton P.K. et al., 1997).

Велико значение K^+ как одного из факторов, регулирующих величину мембранного потенциала любой клетки человеческого организма, и в отношении нарушений ритма сердца. Электрофизиологические свойства клеточных мембран в значительной степени определяют процесс генерации электрического импульса в клетках — водителях ритма и прохождение его по проводящей системе сердца. В условиях гипокалиемии влияние прочих антиаритмических факторов на сердце будет ослаблено (Podrid P.J., 1990).

Дефицит калия у пациентов с изначально скомпрометированной регуляцией сердечного автоматизма и проводимости может спровоцировать появление ventрикулярных очагов эктопической электрической активности (Caralis P.V. et al., 1984), а также развитие суправентрикулярных нарушений сердечного ритма (Solomon R.J., Cole A.G., 1981). При этом выравнивание уровня K^+ в сыворотке крови

у таких пациентов за счет поступления его из экзогенных источников и/или регулирования диуретической терапии с применением K^+ -сберегающих препаратов приводит к снижению частоты и тяжести нарушений ритма сердца на 85% (Caralis P.V. et al., 1984).

Источниками K^+ в рационе могут служить такие продукты, как картофель (особенно печеный либо сваренный в мундире), бобовые (фасоль, горох, чечевица), сухофрукты (курага, изюм, чернослив). Весьма богаты K^+ также бананы, цитрусовые (апельсины, мандарины), черная смородина, вишня, виноград, авокадо. Помимо того, K^+ в изобилии содержится в зеленых листовых овощах — капусте, шпинате, салате-латук и др.

Магний

Полная реализация позитивных эффектов K^+ у пациентов с АГ и иными кардиоваскулярными заболеваниями возможна только при достаточном поступлении с пищей экзогенного Mg^{2+} , который является важным кофактором калиевого транспорта и поддержания адекватной концентрации ионов K^+ внутри клетки. На клеточных моделях доказано, что низкое содержание Mg^{2+} способствует недостаточному насыщению K^+ с развитием совместного K^+/Mg^{2+} -дефицита (Whang R. et al., 1992).

Зачастую при назначении петлевых диуретиков (в частности при АГ) наблюдается параллельная потеря K^+ и Mg^{2+} с мочой, что вызывает тяжелые расстройства электрофизиологической активности клеточных мембран, в первую очередь клеток синусового и атриовентрикулярного узлов и проводящей системы сердца. Отсутствие ответа на антиаритмическую терапию при рецидивирующей желудочковой тахикардии у пациентов с острым инфарктом миокарда и иными сердечно-сосудистыми заболеваниями сразу настораживают врача в отношении баланса K^+ и Mg^{2+} у таких пациентов (Whang R. et al., 1994).

Вообще роль Mg^{2+} в клеточном метаболизме трудно переоценить: он является необходимым кофактором для обеспечения нормального функционирования около 300 ферментов (аденилатциклазы, фосфофруктокиназы, K^+/Na^+ -АТФазы и др.), в том числе участвующих в процессах окислительного фосфорилирования (синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфора) и гликолиза. Полноценный энергообмен с участием АТФ требует обязательного достаточного поступления в клетку ионов Mg^{2+} для образования метаболически активного комплекса АТФ + Mg^{2+} .

Помимо того, Mg^{2+} является физиологическим антагонистом Ca^{2+} , за счет чего реализуется его спазмолитический (в том числе и в отношении гладких мышц сосудистой стенки), цитопротекторный, дезагрегационный и антиаритмический эффект.

Довольно давно известно о том, что содержание Mg^{2+} в суточном рационе кор-

релирует с уровнем АД (Joffres M.R. et al., 1987). Благодаря проспективным эпидемиологическим исследованиям The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) и National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) также выявлено, что хронический дефицит в рационе Mg^{2+} является одним из самостоятельных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) независимо от социально-демографических факторов, табакокурения и употребления алкоголя, липидного профиля и др. (Gartside P.S., Glueck C.J., 1995; Liao F. et al., 1998).

Результатами рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований доказано, что добавление Mg^{2+} к стандартной терапии у пациентов с ИБС способствует улучшению функции эндотелия, повышению толерантности к физическим нагрузкам и снижению частоты эпизодов стенокардии (Shechter M. et al., 2000; Pokan R. et al., 2006).

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что Mg^{2+} во многом определяет биологическую активность АТФ за счет повышения устойчивости образованного комплекса путем ингибирования процессов дефосфорилирования АТФ. Снижение концентрации Mg^{2+} внутри клетки при ишемии миокарда может быть причиной угнетения метаболической активности АТФ, потому для успешной коррекции ишемических нарушений в клетках миокарда оптимальным будет применение комплекса АТФ + Mg^{2+} (Липкан Г.М. и соавт., 1999).

Разнолигандный координационный препарат АТФ-лонг®

Стремясь повысить биологическую активность и устойчивость экзогенно вводимого АТФ, украинские специалисты синтезировали оригинальный препарат АТФ-лонг®. Входящие в его состав лиганды АТФ и гистидин в комплексе с Mg^{2+} и K^+ скоординированы таким образом, что молекула АТФ-лонг® проявляет большую тропность к мембранным пуринергическим рецепторам, в меньшей степени подвержена действию разлагающих АТФ каталитических ферментов, а также способна легче, нежели АТФ, включаться в различные метаболические процессы. Оригинальная структура молекулы способствует проявлению совокупных свойств препарата, которые нехарактерны или в меньшей степени выражены в каждом из его компонентов по отдельности (Липкан Г.М. и соавт., 1999; Клименко О.В. та співавт., 2005).

АТФ-лонг® выступает как стимулятор энергетического обмена в клетках организма, за счет взаимодействия с пуринергическими рецепторами повышает активность мембранных ионных каналов, компенсирует внутриклеточный дефицит Mg^{2+} и K^+ , способствует повышению антиоксидантного резерва кардиомиоцитов, а также снижает концентрацию солей мочевой кислоты. В том числе и в условиях ишемизации миокарда АТФ-лонг® путем участия

в метаболических процессах уменьшает величину кислородного запроса миокарда, за счет вазодилатирующего эффекта улучшает перфузию в системе венечных артерий, благодаря влиянию на ионный транспорт нормализует возбудимость клеток синусового и атриовентрикулярного узлов и проводящей системы. При этом осуществляется его антиишемический, мембраностабилизирующий, противоаритмический эффект.

По данным нижеописанных экспериментальных и клинических исследований, АТФ-лонг® улучшает показатели коронарного кровообращения, центральной и периферической гемодинамики, повышает сократительную способность миокарда, улучшает функциональное состояние левого желудочка и сердечный выброс, что приводит к улучшению показателей физической работоспособности. Препарат восстанавливает нормальный синусовый ритм у больных с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией, мерцанием и трепетанием предсердий, снижает активность эктопических очагов (предсердные и желудочковые экстрасистолы). Помимо того, АТФ-лонг® нормализует концентрацию калия и магния в тканях. (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

АТФ-лонг® применяется в комплексном лечении вегетативной дистонии, ИБС, кардиосклероза различного генеза, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии и прочих нарушений сердечного ритма, миокардиодистрофии, гиперурикемии, а также назначается с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Форма выпуска (таблетки по 10 и 20 мг) и способ применения (сублингвально до полного рассасывания), а также хорошая переносимость препарата АТФ-лонг® способствуют повышению комплаенса у принимающих его пациентов, что крайне важно с учетом необходимости длительных (20–30 сут) курсов применения кардиопротекторов.

Экспериментальные исследования препарата АТФ-лонг®

В.М. Мороз и соавторы (2002) провели изучение влияния препарата АТФ-лонг® на работоспособность лабораторных животных (крыс) по сравнению с АТФ и милдронатом. При этом продемонстрирована большая актопротекторная активность препарата АТФ-лонг® по сравнению с прочими указанными лекарственными средствами, а также установлен дозозависимый ее характер.

На базе Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца проведены также экспериментальные исследования антитоксических свойств препарата при остром отравлении белых мышей кардиотоксическими препаратами (доксорубициновая, натрия фторидная, натрия нитропруссидная интоксикация) (Клименко О.В. та співавт., 2005). Указанные препараты негативно влияют на метаболизм

миокарда; в частности, токсическое действие натрия фторида сопровождается нарушениями энергетических процессов клетки — угнетением гликолиза и окислительного фосфорилирования. Применение АТФ-лонг® за 1 ч до введения животным кардиотоксичного препарата оказывало дозозависимый кардиопротекторный эффект, выразившийся в повышении ЛД₅₀ (при введении препарата АТФ-лонг® в дозе 100 мг/кг массы тела) в 2,2–2,5 раза.

Г.Г. Лунева и соавторы (2008) на базе Национальной академии последипломного образования им. П.Л. Шупика анализировали в исследованиях с использованием лабораторных крыс такие малоизученные пока аспекты влияния препарата АТФ-лонг®, как способность изменять активность тромбопластина, в первую очередь — тканевого тромбопластина сердца. Как известно, тканевой тромбопластин сердца является одним из факторов, участвующих в развитии гиперкоагуляции, а следовательно, также в развитии нарушений микроциркуляции и тромбозов. В исследовании установлено, что применение таблетированной формы АТФ-лонг® в течение 1 мес практически блокировало активацию тканевого тромбопластина сердца в условиях иммобилизационного стресса по показателям сокращения свертываемости субстратной плазмы крови в разных разведениях.

Клинические исследования препарата АТФ-лонг®

Результаты исследования, проведенного в 1997–2000 гг. на базе кардиологического отделения и отделения реабилитации Центральной городской клинической больницы г. Киева (кафедра госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца), с участием 100 пациентов с нейроциркуляторной дистонией (НЦД) и ИБС, продемонстрировали клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата АТФ-лонг® (Береза Н.В., 2003).

Показано, что среди пациентов с НЦД добавление в схему лечения препарата АТФ-лонг® по 60 мг/сут в 3 приема сублингвально позволило в 2,9 раза снизить частоту возникновения кардиалгии и на 40% — общее число симптомов НЦД по сравнению с контрольной группой, получавшей ежедневно 2 мл 1% раствора АТФ внутримышечно ($p < 0,05$). После приема АТФ-лонг® у больных отмечалось также снижение частоты таких вегетативных симптомов, как похолодание и гипергидроз кожи конечностей, лабильность ЧСС и АД.

Помимо того, в группе пациентов, принимавших препарат АТФ-лонг®, наблюдали повышение толерантности к физической нагрузке (на 59,5% у больных НЦД, на 68,4% — у лиц с ИБС) и экономичности работы миокарда (на 30,3 и 31,1% соответственно) ($p < 0,05$). В группе пациентов с ИБС (стабильная стенокардия напряжения функционального класса (ФК) I–II),

получавших в дополнение к основной терапии АТФ-лонг® для коррекции метаболических изменений миокарда, отмечали достоверное улучшение как сократительной активности, так и диастолической функции левого желудочка по сравнению с контрольной группой.

Применение препарата позволила снизить частоту возникновения приступов стенокардии в 3 раза и потребность в препаратах на основе нитроглицерина — в 5 раз ($p < 0,05$). Авторы исследования полагают, что частично этот эффект связан со снижением ЧСС и САД на 9,5 и 9,7% соответственно на фоне приема АТФ-лонг®, обусловленным в том числе взаимодействием со специфическими АТФ-чувствительными калиевыми каналами клеток синоатриального и атриовентрикулярного узлов.

В абсолютном большинстве случаев АТФ-лонг® как предшественник естественных метаболитов человеческого организма не вызывал никаких побочных действий, лишь в редких случаях пациенты отмечали незначительные эффекты, впрочем, не потребовавшие отмены препарата: 1 человек жаловался на першение в горле, 1 — на ощущение «жара в лице».

Данными клинического исследования, посвященного изучению сравнительной эффективности сублингвального применения препарата АТФ-лонг® и внутримышечного введения раствора АТФ, подтверждена большая биологическая активность АТФ-лонг® как представителя класса разнолигандных координационных соединений. Включение АТФ-лонг® в схему комплексного лечения больных стабильной стенокардией напряжения I–II ФК позволило уменьшить у них число эпизодов усиленного сердцебиения и ощущения перебоев в работе сердца в 2 раза, число приступов стенокардии за 1 сут — также в 2 раза, в то время как в группе, получавшей АТФ, частота приступов снизилась всего в 1,2 раза ($p < 0,05$) (Амосова Е.Н. и соавт., 1999).

Результатами исследования подтверждено незначительное (на 7,5%), но достоверное снижение САД на фоне приема препарата АТФ-лонг®, что, по мнению авторов исследования, может быть связано с вазодилататорными свойствами одного из метаболитов препарата — аденозина, а также наличия в его составе ионов магния. Авторы исследования отмечают хорошую переносимость АТФ-лонг® — лишь 1 пациент предъявлял жалобы на незначительные ощущения першения в горле, не потребовавшие отмены препарата. При контроле клинического и биохимического анализа крови с учетом активности сывороточных ферментов (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)), клинического анализа мочи не отмечалось статистически достоверных изменений всех вышеуказанных показателей.

Также установлено, что под влиянием АТФ-лонг® у пациентов с начальными

формами ИБС (стенокардия напряжения I–II ФК), на момент исследования имеющих сдвиги в состоянии про- и антиоксидантной систем вследствие чрезмерной активации ПОЛ и угнетения активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, каталаза), происходит восстановление динамического равновесия между этими звеньями (Мхітарян Л.С. та співавт., 2000). По мнению авторов исследования, подобный эффект может быть обусловлен наличием в составе указанного комплексного соединения в качестве одного из лигандов аминокислоты гистидина, которая является активным центром фермента супероксиддисмутазы и проявляет свойства стабилизатора клеточных мембран, замедляя образование свободных радикалов.

В.И. Денисюк и соавторы (2000) из Винницкого медицинского университета им. Н.И. Пирогова изучали эффективность препарата АТФ-лонг® в комбинации с антиаритмическими и антиангинальными средствами (с проведением традиционного клинического обследования и точного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру). Выявлено, что длительное (20–30 сут) курсовое применение препарата АТФ-лонг® сублингвально в дозе 80–160 мг/сут у больных с нестабильной стенокардией и/или постоянными формами аритмии способствует потенцированию активности антиаритмических препаратов и таким образом обуславливает уменьшение частоты и тяжести эпизодов пароксизмальных нарушений ритма сердца.

Авторы исследования связывают подобный эффект как с антиишемическим влиянием препарата АТФ-лонг®, так и со взаимодействием высвобождаемого аденозина с пуриnergическими рецепторами ионных каналов клеточных мембран. Кроме того, синергизм препарата АТФ-лонг® и антиаритмических средств позволяет снизить дозы последних и уменьшить потенциальный риск возникновения побочных эффектов.

Выводы

Биологическая активность препарата АТФ-лонг® превышает таковую у АТФ за счет повышения стабильности содержащегося в нем АТФ-лиганда к дезаминазам вследствие изменения координации молекул в комплексном соединении, то есть вследствие изменения пространственной ориентации молекулярных связей, доступных для влияния ферментов.

Пространственная ориентация молекулы препарата АТФ-лонг® способствует ее большему сродству к клеточным мембранам, благодаря чему этот комплекс легко проникает внутрь клетки и во внутримитохондриальное пространство, вступая во взаимодействие с пуриnergическими рецепторами ионных каналов.

В ходе экспериментальных и клинических исследований подтверждены антиишемический, антиангинальный, противо-

аритмический, антиоксидантный эффект препарата АТФ-лонг® у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции, ИБС, суправентрикулярными нарушениями ритма сердца, а также продемонстрированы его безопасность и хорошая переносимость. Также выявлено слабое, но стойкое антигипертензивное действие препарата, что может иметь значение при применении его у пациентов с сочетанием ИБС и АГ.

Список использованной литературы

- Александров А.А.** (2003) Диабетическое сердце: схватка за митохондрии. *Consilium Medicum*, 5(9) (http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_09/509.shtml).
- Амосова К.М., Коноплыва Л.Ф., Мхітарян Л.С. та ін.** (1999) Клінічна ефективність нового вітчизняного препарату метаболічного типу дії АТФ-лонг® та його вплив на фізичний стан хворих з початковими формами ІХС. *Ліки України*, 4: 57–58.
- Берега Н.В.** (2003) Цитопротекторна терапія координаційними сполуками аденозинтрифосфату в комплексному лікуванні хворих на нейроциркуляторну дистонію та ішемічну хворобу серця. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, 22 с.
- Вдовенко Н., Смульський В., Олійник С.** (2004) Фармакологічні властивості препарату «АТФ-лонг». *Спортивна медицина*, 1–2: 105–109.
- Визир В.А., Волошина І.Н., Волошин Н.А. и др.** (2006) Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. Запорожье, Запорожский государственный медицинский университет, 36 с.
- Денисюк В.И., Липницький Т.Н., Сизова М.М. и др.** (2000) Повышение эффективности антиаритмических и антиангинальных препаратов при их сочетании с АТФ-лонг у больных ИБС пожилого и старческого возраста. *Порушення ритму серця: вікові аспекти (матеріали 1-ї Української науково-практичної конференції з міжнародною участю)*, Київ, с.55–58.
- Клименко О.В., Чекама І.С., Горчакова Н.О.** (2005) Антиоксидантні властивості препарату АТФ-лонг. *Ліки*, 3–4: 61–65.
- Компендіум 2011 — лекарственные препараты** (2011) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). МОРИОН, Киев, 2320 с.
- Липкан Г.М., Мхітарян Л.С., Кутняк В.Н.** (1999) «АТФ-лонг» — представитель нового класса кардиотропных препаратов. *Журн. практ. лікаря*, 4: 56–59.
- Луньова Г.Г., Липкан Г.М., Коновалова В.С., Мариненко М.І.** (2008) Вплив таблетованої форми препарату «АТФ-лонг» на активність тканинного тромбластину серця в умовах гострого імобілізаційного стресу. *Фармац. журн.*, 4: 78–80.
- Мороз В.М., Липницький Т.Н., Кутняк В.П. и др.** (2002) Изучение и сравнительная оценка актопротекторной активности АТФ-лонг в эксперименте. *Лік. справа. Врач. дело*, 7: 99–101.
- Мхітарян Л.С., Амосова К.М., Берега Н.В.** (2000) Вплив макроергічного фосфату (АТФ-ЛОНГ) на перебіг вільнорадикальних процесів, структурно-функціональний стан клітинних мембран та показники іонного гомеостазу у пацієнтів з початковими формами ішемічної хвороби серця. *Укр. кардіол. журн.*, 5–6: 21–25.
- Полонецкий Л.З., Полонецкий І.Л., Латышев С.И.** (2002) Метаболическая терапия ишемической болезни сердца: от неспецифической активации метаболизма к миокардиальной цитопротекции. *Мед. панорама*, 6: 23–27.
- Шумаков В.А., Талаева Т.В., Братусь В.В.** (2005) Энергетический метаболизм миокарда в условиях коронарной недостаточности; возмож-

ности его фармакологической коррекции. Укр. кард. журн., 3: 9–16.

Ascherio A., Hennekens C., Willett W.C. et al. (1996) Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension*, 27(5): 1065–1072.

Ascherio A., Rimm E.B., Hernán M.A. et al. (1998) Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation*, 98(12): 1198–1204.

Belhassen B., Pelleg A. (1984) Electrophysiologic effects of adenosine triphosphate and adenosine on the mammalian heart: clinical and experimental aspects. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 4(2): 414–424.

Caralis P.V., Materson B.J., Perez-Stable E. (1984) Potassium and diuretic-induced ventricular arrhythmias in ambulatory hypertensive patients. *Miner Electrolyte Metab.*, 10(3): 148–154.

Cohen M.V., Downey J.M. (2008) Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection. *Basic Res. Cardiol.*, 103(3): 203–215.

Cohn J.N., Kowey P.R., Whelton P.K., Prisant L.M. (2000) New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch. Intern. Med.*, 160(16): 2429–2436.

Eitzschig H.K. (2009) Adenosine: an old drug newly discovered. *Anesth.*, 111(4): 904–915.

Fukunaga A.F., Flacke W.E., Bloor B.C. (1982) Hypotensive effects of adenosine and adenosine triphosphate compared with sodium nitroprusside. *Anesth. Analg.*, 61(3): 273–278.

Garlid K.D., Costa A.D., Quinlan C.L. et al. (2009) Cardioprotective signaling to mitochondria. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 46(6): 858–866.

Gartside P.S., Glueck C.J. (1995) The important role of modifiable dietary and behavioral characteristics in the causation and prevention of coronary heart disease hospitalization and mortality: the prospective NHANES I follow-up study. *J. Am. Coll. Nutr.*, 14(1): 71–79.

Gennari F.J. (2002) Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. *Crit. Care Clin.*, 18(2): 273–288.

Goodwin G.W., Taylor C.S., Taegtmeier H. (1998) Regulation of energy metabolism of the heart during acute increase in heart work. *J. Biol. Chem.*, 273(45): 29530–29539.

Hipkiss A.R. (1998) Carnosine, a protective, anti-ageing peptide? *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 30(8): 863–868.

Hoka S., Takeshita A., Aishima K. et al. (1987) Venodilator effects of adenosine triphosphate and sodium nitroprusside; comparisons during controlled hypotension. *J. Anesth.*, 1(2): 143–147.

Ingwall J.S., Weiss R.G. (2004) Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ. Res.*, 95(2): 135–145.

Ishimitsu T., Tobian L., Sugimoto K., Everson T. (1996) High potassium diets reduce vascular and plasma lipid peroxides in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.*, 18(5): 659–673.

Ishimitsu T., Tobian L., Sugimoto K., Lange J.M. (1995) High potassium diets reduce macrophage adherence to the vascular wall in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Vasc. Res.*, 32(6): 406–412.

Joffres M.R., Reed D.M., Yano K. et al. (1987) Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45(2): 469–475.

Khaw K.T., Barrett-Connor E. (1987) Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N. Engl. J. Med.*, 316(5): 235–240.

Klebanov G.I., Teselkin Yu.O., Babenko I.V. et al. (1998) Effect of carnosine and its components on free-radical reactions. *Membr. Cell. Biol.*, 12(1): 89–99.

Kloner R.A., Rezkalla S.H. (2006) Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology. *Cardiovasc. Res.*, 70(2): 297–307.

Lanza I.R., Nair K.S. (2010) Mitochondrial function as a determinant of life span. *Pflugers Arch.*, 459(2): 277–289.

Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. (1998) Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. Heart J.*, 136(3): 480–490.

Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A. et al. (1999) Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 34(6): 1711–1720.

McIntosh V.J., Lasley R.D. (2012) Adenosine receptor-mediated cardioprotection: are all 4 subtypes required or redundant? *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 17(1): 21–33.

Minamino T. (2012) Cardioprotection from ischemia/reperfusion injury. *Circ. J.*, 76(5): 1074–1082.

Nagasawa T., Yonekura T., Nishizawa N., Kitts D.D. (2001) *In vitro* and *in vivo* inhibition of muscle lipid and protein oxidation by carnosine. *Mol. Cell. Biochem.*, 225(1): 29–34.

Podrid P.J. (1990) Potassium and ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, 65(10): 33E–44E.

Pokan R., Hofmann P., von Duvillard S.P. et al. (2006) Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients. *Br. J. Sports Med.*, 40(9): 773–778.

Rezkalla S.H., Kloner R.A. (2006) Ischemic preconditioning for the clinician. *WMJ*, 105(4): 22–26.

Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. et al. (2005) A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45(11): 1775–1780.

Shechter M., Sharir M., Labrador M.J. et al. (2000) Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 102(19): 2353–2358.

Shen W., Asai K., Uechi M. et al. (1999) Progressive loss of myocardial ATP due to a loss of total purines during the development of heart failure in dogs: a compensatory role for the parallel loss of creatine. *Circulation*, 100(20): 2113–2118.

Solomon R.J., Cole A.G. (1981) Importance of potassium in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med. Scand. Suppl.*, 647: 87–93.

Soneru A.P., Beckett M.A., Weichselbaum R.R., Lee R.C. (2011) Mg ATP and antioxidants augment the radioprotective effect of surfactant copolymers. *Health Phys.*, 101(6): 731–738.

Starling R.C., Hammer D.F., Altschuld R.A. (1998) Human myocardial ATP content and *in vivo* contractile function. *Mol. Cell. Biochem.*, 180(1–2): 171–177.

Swennen E.L., Dagnelle P.C., van den Buecken T., Bast A. (2008) Radioprotective effects of

ATP in human blood *ex vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 367(2): 383–387.

Taegtmeier H. (2004) Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*, 110(8): 894–896.

Ventura-Clapier R. (2009) Exercise training, energy metabolism, and heart failure. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 34(3): 336–339.

Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. (2004) Energy metabolism in heart failure. *J. Physiol.*, 555(Pt. 1): 1–13.

Whang R., Hampton E.M., Whang D.D. (1994) Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Ann. Pharmacother.*, 28(2): 220–226.

Whang R., Whang D.D., Ryan M.P. (1992) Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch. Intern. Med.*, 152(1): 40–45.

Whelton P.K., He J., Cutler J.A. et al. (1997) Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*, 277(20): 1624–1632.

Кардіопротекторний препарат АТФ-лонг® та його вплив на метаболічні процеси в міокарді

А.К. Жигунова

Резюме. У статті наведено інформацію про метаболічні процеси, які відбуваються у нормальному й ішемізованому міокарді. Розглянуто вітчизняний кардіопротектор АТФ-лонг® — представник класу різнолігандних координаційних сполук із макроергічними фосфатами, пояснено механізми його дії, а також наведено результати експериментальних та клінічних досліджень препарату.

Ключові слова: енергетичний обмін міокарда, аденозинтрифосфорна кислота, макроергічні сполуки, гістидин, калій, магній, АТФ-лонг®, кардіопротектори.

Cardioprotector ATP-long and its effects on metabolic processes in the myocardium

A.K. Zhigunova

Summary. This article contains information about the metabolic processes taking place in normal and ischemic myocardium. Ukrainian cardioprotector ATP-long, coordination compound with macroergic phosphates, is reviewed. The mechanisms of its action are explained, as well as the results of experimental and clinical studies of the drug are presented.

Key words: energy metabolism in myocardium, adenosine triphosphate, energy compounds, histidine, potassium, magnesium, ATP-long, cardioprotectors.