

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-4-3-8

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ NHE-1 ЗОНИПОРИДА И ВМА-1321 НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА ЖИВОТНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. В. Вишневская¹, Н. А. Гурова^{1,*}, А. А. Спасов^{1,2},
А. А. Озеров^{1,2}, Н. В. Овсянкина¹

Ингибиторы NHE-1 зонипорид (1 мг/кг) и соединение ВМА-1321 (0,92 мг/кг) при внутрибрюшинном введении в течение 13 дней крысам с хронической изопроterenоловой интоксикацией статистически значимо улучшали показатели сократимости миокарда (ЛЖД, $+dP/dt_{\max}$ и $-dP/dt_{\max}$) при проведении кардио/гемодинамических нагрузок. При проведении нагрузки на адренореактивность максимальный прирост ЛЖД_{max}, $+dP/dt_{\max}$ и $-dP/dt_{\max}$ у крыс, получавших соединение ВМА-1321, был в 2,6, 4,7 и 3,7 ($p < 0,05$) раза соответственно выше, чем у контрольной группы. Зонипорид незначительно уступал соединению ВМА-1321, прирост показателей у животных превышал таковой в группе с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) без фармакологической поддержки в 1,7, 3,5 и 2,9 ($p < 0,05$) раза, соответственно. При проведении максимальной изометрической нагрузки соединение ВМА-1321 и зонипорид улучшали сократимость миокарда животных с ХСН, сохраняли ее на достаточно высоком уровне в течение всего исследования, о чем свидетельствуют в 1,6 раза превышающие показатели контрольной группы крыс площади под фармакодинамическими кривыми прироста ЛЖД_{max}, и в 1,9 раза для $+dP/dt_{\max}$, $-dP/dt_{\max}$.

Ключевые слова: экспериментальная хроническая сердечная недостаточность (ХСН); изопроterenоловая интоксикация; ингибиторы натрий-водородного обменника (NHE-1); крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Натрий-водородный обменник изоформы 1 (Na^+/H^+ exchanger, NHE-1) — это мембранный транспортер, который регулирует внутриклеточные рН и концентрацию Na^+ . При сердечно-сосудистых заболеваниях миокардиальный NHE-1 активируется различными стимулами, такими как нейрогуморальные факторы и механический стресс, что приводит к внутриклеточной перегрузке Na^+ , нарушению обмена Ca^{2+} и активации гипертрофических каскадов. Гиперактивность NHE-1 тесно связана с сердечными заболеваниями, включая ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда, дезадаптивную гипертрофию сердца и сердечную недостаточность [3, 13].

Снижение активности NHE-1 способствует ослаблению процесса ремоделирования и сердечной недостаточности. Согласно литературным данным, ингибитор NHE-1 карипорид вызывает регрессию гипертро-

фии левого желудочка крыс, подобную той, которая наблюдается при применении эналаприла и нифедипина, но без снижения артериального давления [9], что дает ему преимущества перед другими препаратами и позволяет считать перспективным поиск лекарственных средств с кардиопротекторным действием среди веществ этого ряда.

У пиримидинового производного гуанидина ВМА-1321 (*N*-[2-[6-бром-4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]-пропионил]гуанидин), синтезированного в ВолГМУ, была показана высокая NHE-1-ингибирующая активность в исследованиях *in vitro* [2] и кардиопротекторные свойства *in vivo* [1, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ингибиторов NHE-1 зонипорида и соединения ВМА-1321 на сократительную активность и функциональные резервы миокарда крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 40 беспородных крысах-самках массой 250–300 г (ООО “НПК БиоТех”, ветеринарное свидетельство 250 № 0728190 от 05.02.2018).

¹ ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава России, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

² Волгоградский Медицинский Научный Центр, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

* e-mail: gurova.vlgmed@mail.ru

Животных содержали в условиях вивария в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями (СП 2.2.1.3218-14). На момент начала исследований крысы были здоровыми, без изменений поведения, аппетита, режима сна и бодрствования. Исследование проведено в соответствии с современной законодательной базой (Европейская конвенция по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); Приказ МЗ РФ №199Н от 01 апреля 2016 г., Principles of Good Laboratory Practice (OECD, ENV/MC/CUEM (98)17, 1997); ГОСТ 33044-2014 “Принципы надлежащей лабораторной практики” (идентичен GLPOECD); Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies (21 CFR Part 58, 1978, USA, FDA); Good Laboratory Practice Standards (Ordinance №21, 1997, Japan, MHW), статья 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств”; “Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств” под ред. А. Н. Миронова (Москва, 2012)).

ХСН вызывали введением L-изопротеренола (Sigma-Aldrich, США) (1 мг/кг/сутки, подкожно в течение 10 дней) в паховую складку [1].

Животные были разделены на следующие 4 группы по 10 особей: 1 группа — “интактные” — крысы без ХСН, которым вводили растворитель (дистиллированную воду) в течение всего эксперимента (внутрибрюшинно, 1 мл/кг); 2 группа — “ХСН” — крысы с изопротереноловой ХСН, получавшие дистиллированную воду; 3 группа — “ХСН + Зонипорид” — крысы с ХСН, которым вводили зонипорид (Sigma, США) (1 мг/кг, внутрибрюшинно); 4 группа — “ХСН + ВМА-1321” — крысы с изопротереноловой ХСН, которым вводили соединение ВМА-1321 (0,92 мг/кг, внутрибрюшинно). Изучаемые соединения и дистиллированную воду вводили за 3 дня до- и весь период моделирования патологии. Доза зонипорида выбрана согласно данным экспериментальных исследований, проведенным на крысах [8], доза соединения ВМА-1321 эквивалентна дозе препарата сравнения.

По окончании изопротереноловой интоксикации была изучена сократительная функция сердца *in vivo* с использованием нагрузочных проб: 1) изменение адренореактивности при дозированной стимуляции адренорецепторов сердца адреналином в разведении $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл из расчета 1 мл/кг, внутривенно; 2) изменение постнагрузки (максимальной изометрической нагрузки) при пережатии восходящей части дуги аорты [5].

Наркотизированным (хлоралгидрат, 350 мг/кг, внутрибрюшинно) животным проводили трахеотомию, в условиях искусственной вентиляции легких (ИВЛ — аппарат ИВЛ, UgoBasile, Италия) осуществляли торакотомию, перикардотомию, катетеризацию сердца через верхушку (для регистрации левожелудочкового давления (ЛЖД, мм рт. ст.), скорости сокращения и расслабления миокарда ($+dP/dt_{\max}$ и $-dP/dt_{\max}$,

мм рт. ст./с), ЧСС) и общей сонной артерии (для регистрации показателей АД — систолического ($AD_{\text{сист}}$), диастолического ($AD_{\text{диаст}}$), среднего артериального давления ($AD_{\text{ср}}$), мм рт. ст.). Запись результатов выполняли с помощью компьютеризированного гемодинамического анализатора MP150WSW на инвазивных датчиках давления TSD104A на базе программы AcqKnowledge 5.0. (BiopacSystems, Inc., США). Максимальную интенсивность функционирования структур (МИФС) сердца определяли расчетным способом ($LЖД_{\max} \cdot ЧСС / (\text{масса левого желудочка} + 1/3 \text{ межжелудочковой перегородки})$) [5].

Индекс гипертрофии миокарда рассчитывали по отношению массы левого желудочка к массе тела животного [6].

Статистические показатели рассчитывали с использованием программы GraphPad. Prism.5.0 (США). Проверку выборки на нормальность распределения проводили по критерию Шапиро — Уилка. Для парных сравнений использовали непараметрический *U*-критерий Манна — Уитни, для множественных — критерий Краскела — Уоллиса с пост-тестом Данна. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследования одобрены Этическим комитетом ВолгГМУ (протокол № 2086 – 2018, 20.12.18 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее приемлемой моделью ХСН для изучения кардиопротекторных свойств новых ингибиторов NHE-1 является изопротереноловая интоксикация [6], поскольку длительная стимуляция симпатической нервной системы им в малых дозах приводит к активации различных факторов роста (трансформирующий фактор роста β_1 , инсулиноподобный фактор роста и др.) и активации соответствующих рецепторов, усиливает клеточный рост, пролиферацию, гипертрофию миокарда [12], т.е. вовлекает те же механизмы, что и при активации NHE-1. Кроме того, согласно литературным данным, избирательное ингибирование NHE-1 подавляет гипертрофический эффект изопротеренола в отношении миокарда крыс [9].

В условиях хронической изопротереноловой интоксикации сократительная активность миокарда у животных может как снижаться, так и усиливаться, однако всегда нарушаются его функциональные резервы [12]. В этой связи были проведены нагрузочные тесты со стимуляцией адренорецепторов и увеличением постнагрузки [5].

Максимальные изменения кардио- и гемодинамики при проведении пробы на адренореактивность у животных происходили в первые 10 с исследования. У интактных крыс прироста основных показателей составили для ЛЖД — 16,8 %, $+dP/dt_{\max}$ — 15,6 %, $-dP/dt_{\max}$ — 17,8 %, $AD_{\text{ср}}$ — 23,2 %, $AD_{\text{сист}}$ — 19,7 %, $AD_{\text{диаст}}$ — 29,4 % и статистически значимо отличались от исходных данных. ЧСС практически не изменялась

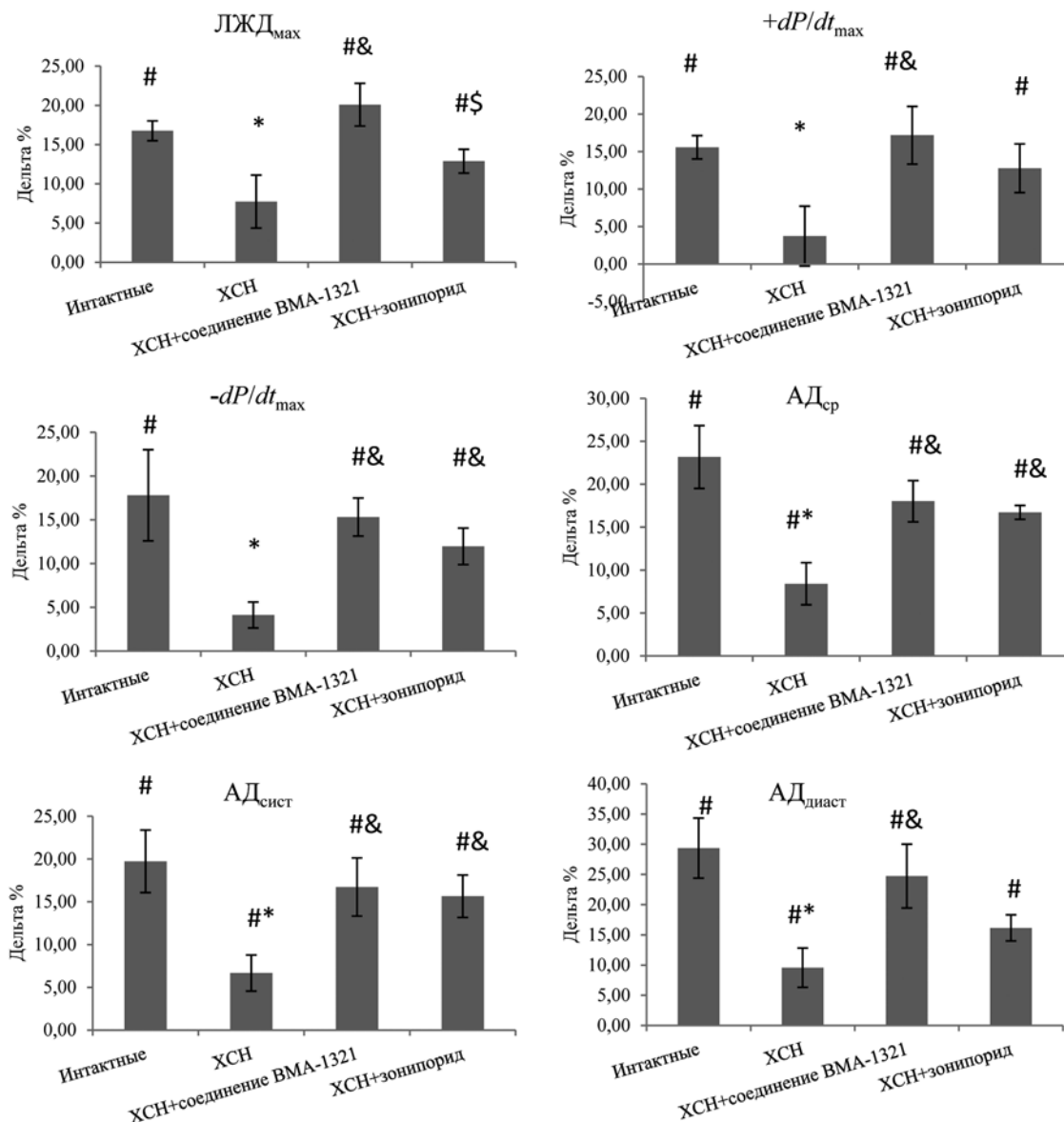


Рис. 1. Влияние соединения ВМА-1321 (0,92 мг/кг) и зонипорида (1 мг/кг) при внутривенном введении в течение 13 дней на основные показатели кардио- и гемодинамики в тесте на адренореактивность у крыс с ХСН (десятичная секунда наблюдения, относительные величины).

Примечания: различия статистически достоверны по отношению: # – к исходной (непараметрический парный тест Вилкоксона, $p < 0,05$). * – к группе интактных животных, & – “ХСН”, \$ – “ХСН + ВМА-1321” (критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Данна, $p < 0,05$).

(рис. 1). У животных с ХСН, не получавших фармакологические вещества (ФВ), адренореактивность была снижена, практически не отличалась от исходных данных и была существенно ниже, чем у интактных животных.

Соединение ВМА-1321 (0,92 мг/кг) и препарат сравнения зонипорид (1 мг/кг) при курсовом введении животным с экспериментальной ХСН восстанавливали реакцию сердечно-сосудистой системы на введение адреналина. Максимальный прирост ЛЖД_{max}, +dP/dt_{max} и -dP/dt_{max} у крыс, получавших соединение ВМА-1321, был в 2,6, 4,7 и 3,7 ($p < 0,05$) раза соответственно выше, чем у животных контрольной группы

(рис. 1). Зонипорид незначительно уступал соединению ВМА-1321, прирост показателей у животных превышал таковой в группе с ХСН без ФВ в 1,7, 3,5 и 2,9 ($p < 0,05$) раза, соответственно.

У крыс, которым вводили соединение ВМА-1321 и зонипорид, наблюдали стабильный подъем АД в среднем на 18 % и 16 % ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с исходными данными и были статистически значимо выше показателей у животных с ХСН, не получавших ФВ (рис. 1).

При исследовании влияния изучаемых ФВ на показатели кардиодинамики крыс с экспериментальной ХСН в условиях увеличения постнагрузки (при макси-

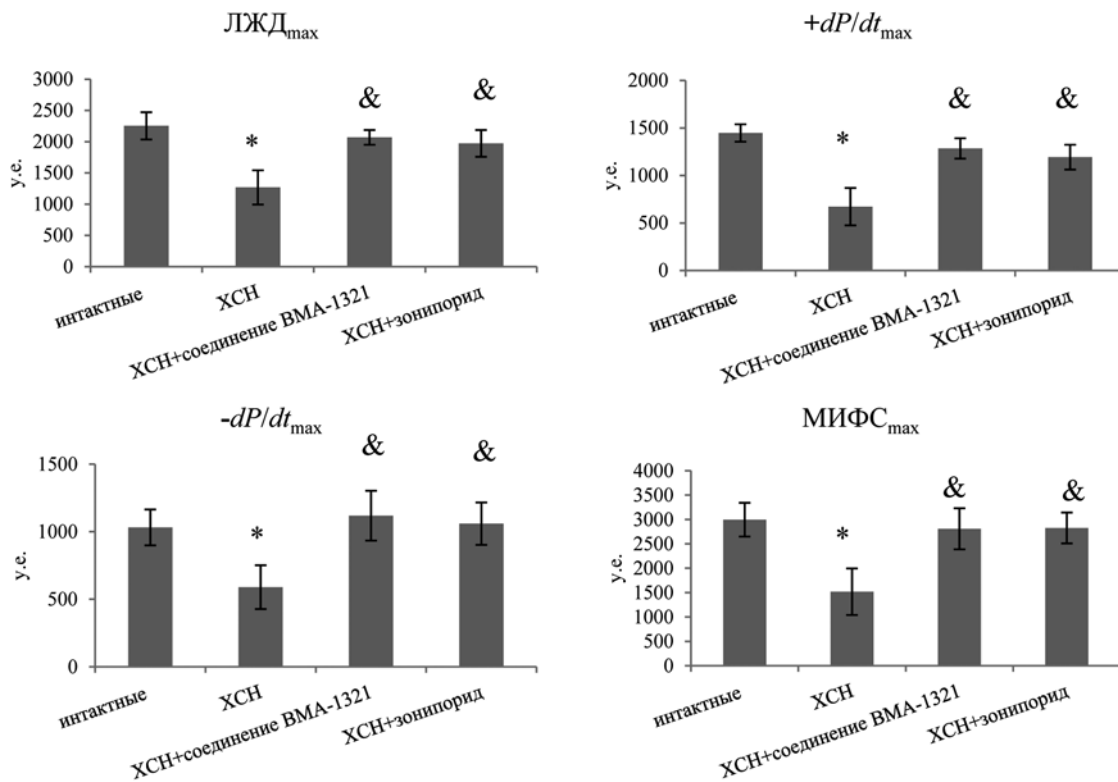


Рис. 2. Влияние соединения ВМА-1321 (0,92 мг/кг) и зониорид (1 мг/кг) при внутривенном введении в течение 13 дней на кардиодинамические показатели в условиях максимальной изометрической нагрузки (прирост площадей под кривыми) у крыс с ХСН.

Примечания: различия статистически достоверны по отношению к группе: * – интактных животных, & — “ХСН” (критерий Краскела — Уоллиса с посттестом Данна, $p < 0,05$).

мальной изометрической нагрузке) учитывали первичный (на 5 с) ответ и сохранность его в течение периода наблюдения (площадь под кривой прироста).

У животных интактной группы наблюдали выраженный прирост всех исследуемых показателей: ЛЖД_{max} возросло на 96,7 %, +dP/dt_{max} — на 67,7 %, -dP/dt_{max} — на 37,7 %, ЧСС — на 9,6 %, МИФС увеличилась на 115,6 % ($p < 0,05$), по сравнению с исходными данными. Эффекты устойчиво сохранялись на протяжении всего периода окклюзии аорты. Площади под кривыми прироста составили для ЛЖД_{max}, +dP/dt_{max}, -dP/dt_{max} и МИФС 2253,8; 1447,3; 1031,3 и 2995,8 усл. ед. (рис. 2).

У животных контрольной группы с ХСН при окклюзии аорты наблюдали дефицит сократительной активности и функциональных резервов. Реакция на нагрузку ухудшилась как по выраженности первичного ответа, так и по сохранности сократительной активности (рис. 2). Первичный сократительный ответ на пережатие аорты у крыс был ниже для ЛЖД_{max}, +dP/dt_{max}, -dP/dt_{max} практически в 2 раза, а для МИФС — в 5,5 раза, по сравнению с результатами у животных без ХСН ($p < 0,05$). ЧСС не изменилась по отношению к исходным данным. Площади под кривыми прироста показателей сократимости уменьшились в 2 раза ($p < 0,05$) (рис. 2).

Соединение ВМА-1321 при курсовом введении в дозе 0,92 мг/кг и зониорид в дозе 1 мг/кг при увеличении постнагрузки улучшали сократимость миокарда животных с ХСН, сохраняли ее на достаточно высоком уровне в течение всего исследования, о чем свидетельствуют в 1,6 раза превышающие показатели контрольной группы площади под фармакодинамическими кривыми прироста ЛЖД_{max} и в 1,9 раза для +dP/dt_{max}, -dP/dt_{max}, ЧСС и МИФС (рис. 2).

После проведения нагрузочных тестов рассчитывали индекс гипертрофии миокарда. У интактных животных он составил $2,03 \pm 0,07$ усл. ед. (рис. 3).

У крыс контрольной группы с ХСН гипертрофия миокарда была подтверждена ростом данного индекса, который составил $2,89 \pm 0,04$ и статистически значимо превосходил таковой у интактных животных на 29,8 %. Соединение ВМА-1321 и зониорид при курсовом введении ограничивали рост индекса гипертрофии миокарда на 6,6 % и 9,7 % ($p < 0,05$), по сравнению с группой ХСН, не получавшей ФВ (рис. 3).

НН-1 играет ключевую роль в регуляции внутриклеточного pH и уровней Na^+ , действуя в качестве антипорта и иницируя процесс, приводящий к внутриклеточной перегрузке Ca^{2+} кардиомиоцитов. Ключевую роль в активации обменника играет внутриклеточный ацидоз. Кроме того, он регулируется

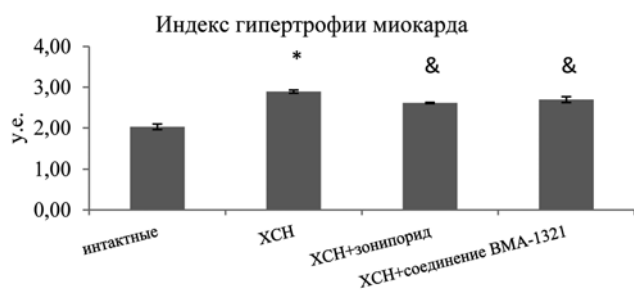


Рис. 3. Влияние соединения ВМА-1321 (0,92 мг/кг) и зонипорида (1 мг/кг) при внутрибрюшинном введении в течение 13 дней на индекс гипертрофии миокарда у крыс с ХСН.

Примечания: различия статистически достоверны по отношению к группе: * — интактных животных (U-критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$), & — “ХСН” (критерий Краскела — Уоллиса с посттестом Данна, $p < 0,05$).

гормонами, пара- и аутокринными факторами, а также механическими стимулами на растяжение и клеточную деформацию [7, 11, 13].

Активация NHE-1 является одним из пусковых механизмов внутриклеточных изменений при сердечной недостаточности [9, 10]. Повышенное содержание Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов поддерживает сокращение, способствует продлению потенциала действия. Рост внутриклеточной концентрации кальция приводит к активации факторов, стимулирующих гипертрофию миокарда (кальцийневрин, СаМКII). Дальнейшее прогрессирование гипертрофии сердца способствует развитию сердечной недостаточности, обусловленной отклонениями в Ca^{2+} -обмене, некротическим повреждением миокарда и увеличением интерстициального фиброза [12]. Рост внутриклеточной концентрации кальция повышает проницаемость митохондриальной мембраны за счет открытия пор МРТ (mitochondrial permeability transition pores), что способствует ремоделированию митохондрий. Позднее усиливается продукция свободных радикалов, что вместе с действием активированных факторов транскрипции вызывает гипертрофию миокарда [1, 3, 4, 9, 12].

Многие авторы рассматривают NHE-1 в качестве общего пути в процессе ремоделирования независимо от иницирующего фактора [9]. Ингибирование обменника способствует ослаблению процесса ремоделирования и сердечной недостаточности.

Изопротереноловая интоксикация, вызванная изопротеренолом при подкожном введении животным в дозе 1 мг/кг в течение 10 дней, вызывает сократительный дефицит миокарда, о чем свидетельствует низкий прирост показателей сократимости при проведении кардио/гемодинамических нагрузок. В проведенном исследовании новые ингибиторы NHE-1 соединение ВМА-1321 и зонипорид улучшали сократимость миокарда и его функциональные резервы. Они восстанавливали адренореактивность, статистически значимо увеличивали показатели сократимости миокарда как

по отношению к исходным данным, так и к этим показателям у животных с ХСН, не получавших ФВ. При увеличении постнагрузки зонипорид и соединение ВМА-1321 не только улучшали сократимость миокарда, но и сохраняли ее на достаточно высоком уровне в течение всего исследования. Изучаемые ФВ ограничивали рост индекса гипертрофии миокарда.

Полученные результаты свидетельствуют о возможном предотвращении перегрузки Ca^{2+} кардиомиоцитов, антигипертрофических и антифибротических свойствах зонипорида и соединения ВМА-1321, приводящих к улучшению сократимости миокарда при ХСН.

ВЫВОДЫ

1. При хронической интоксикации изопротеренолом (1 мг/кг подкожно) в течение 10 дней у крыс сформировалась гипертрофия миокарда и ХСН. При проведении функциональных нагрузочных тестов со стимуляцией адренорецепторов и увеличением постнагрузки выявлены нарушения сократительной активности и функциональных резервов сердца.

2. Ингибиторы NHE-1 зонипорид (1 мг/кг) и соединение ВМА-1321 (0,92 мг/кг) при внутрибрюшинном введении в течение 13 дней восстанавливали адренореактивность. Максимальный прирост показателей сократимости ЛЖД_{max}, $+dP/dt_{max}$ и $-dP/dt_{max}$ при проведении нагрузки у крыс получавших соединение ВМА-1321, был в 2,6, 4,7 и 3,7 ($p < 0,05$) раза соответственно выше, чем у контрольной группы. Зонипорид увеличивал прирост этих показателей у животных и превышал таковой в группе с ХСН без лечения в 1,7, 3,5 и 2,9 ($p < 0,05$) раза соответственно,

3. При проведении максимальной изометрической нагрузки соединение ВМА-1321 и зонипорид улучшали сократимость миокарда животных с ХСН, сохраняли ее на достаточно высоком уровне в течение всего исследования. Площади под фармакодинамическими кривыми прироста превышали показатели контрольной группы — ЛЖД_{max} в 1,6 раза и $+dP/dt_{max}$, $-dP/dt_{max}$ в 1,9 раза ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Перфилова, Н. А. Гурова, Т. А. Попова и др., *Вестник ВолГМУ*, 71(3), 62 – 65 (2019); doi: 10.19163 / 1994-9480-2019-3(71)-62-65.
2. Патент 2654062 РФ, Бюл. № 14 (2018).
3. А. А. Спасов, Н. А. Гурова, Т. А. Попова и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 170(9), 306 – 311 (2020); doi: 10.47056 / 0365-9615-2020-170-9-306-311.
4. А. А. Спасов, Н. А. Гурова, М. В. Харитоновна, *Эксперим. и клин. фармакол.*, 71(1), 43 – 48 (2013); doi: 10.30906 / 0869-2092-2013-76-1-43-48.
5. И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, в кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Гриф и К, Москва (2012), сс. 375 – 384.

6. I. L. Ennis, E. M. Escudero, G. M. Console, et al., *Hyp.*, **41**(6), 1324–1329 (2003); doi: 10.1161 / 01.HYP.0000071180.12012.6E.
7. R. J. Gazmuri, J. Radhakrishnan, I. M. Ayoub, *Molecules*, **24**(9), 1765 (2019); doi: 10.3390 / molecules24091765.
8. A. Guzman-Perez, R. T. Wester, M. C. Allen, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**(6), 803–807 (2001); doi: 10.1016 / s0960-894x(01)00059-2.
9. M. Karmazyn, in: *Molecular Defects in Cardiovascular Disease*, N. S. Dhalla, M. Nagano, B. Ostadal (eds.), Springer Science + Business Media (2011), pp. 185–195; doi: 10.1007 / 978-1-4419-7130-2 14.
10. A. J. Medina, O. A. Pinilla, E. L. Portiansky, et al., *Exp. and Mol. Patholog.*, **107**, 1–9 (2019); doi: 10.1016 / j.yexmp.2019.01.007.
11. S. F. Pedersen, L. Counillon, *Physiol. Rev.*, **99**(4), 2015–2113 (2019); doi: 10.1152 / physrev.00028.2018.
12. M. Takaki, *Pathophys.*, **19**(3), 163–170 (2012); doi: 10.1016 / j.pathophys.2012.04.004.
13. A. M. Yeves, I. L. Ennis, *Hipertension y Riesgo Vascular.*, **37**(1), 22–32 (2020); doi: 10.1016 / j.hipert.2019.09.002.

Поступила 25.09.20

EFFECT OF NHE-1 INHIBITORS ZONIPORIDE AND BMA-1321 ON MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN ANIMALS WITH CHRONIC HEART FAILURE

V. V. Vishnevskaya¹, N. A. Gurova^{1*}, A. A. Spasov^{1,2}, A. A. Ozerov^{1,2}, and N. V. Ovsyankina¹

¹ Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131 Russia

² Volgograd Medical Scientific Center, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131 Russia

* e-mail: gurova.vlgmed@mail.ru

NHE-1 inhibitors zoniporide (1 mg/kg) and compound VMA-1321 (0.92 mg/kg) (intraperitoneally for 13 days) in rats with chronic heart failure (CHF) caused by isoproterenol intoxication significantly improved myocardial contractility parameters (LVD, $+dP/dt_{max}$, and $-dP/dt_{max}$) during cardio/hemodynamic loads. During a load on adrenergic activity, the maximum increase in LVD_{max}, $+dP/dt_{max}$ and $-dP/dt_{max}$ in rats receiving compound VMA-1321 was 2.6, 4.7 and 3.7 ($p < 0.05$) times higher than in the control group, respectively. Zoniporide was slightly inferior to compound VMA-1321 and increased these indicators in animals 1.7, 3.5 and 2.9 ($p < 0.05$) times as compared to the group with CHF without treatment, respectively. During the maximum isometric load, the combination of VMA-1321 and zoniporide improved the contractility of myocardium of animals with CHF, keeping it at a sufficiently high level throughout the study, as evidenced by 1.6 times increase in the area under the pharmacodynamic growth curves of LVD_{max} and 1.9 times increase for $+dP/dt_{max}$ and $-dP/dt_{max}$ compared to the control group, respectively.

Keywords: experimental chronic heart failure; isoproterenol intoxication; Na⁺/H⁺ exchanger inhibitors; rats.