

СОНИН Д. Л.^{1,2}, ГАЛАГУДЗА М. М.¹,
СЫРЕНСКИЙ А. В.^{1,2}, ЦЫРЛИН В. А.^{1,2}

Кардио- и вазопротекция в профилактике и лечении хронической сердечной недостаточности. Часть II

¹ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
e-mail: sonin_d@mail.ru

Реферат

Современный взгляд на решение проблемы профилактики хронической сердечной недостаточности (ХСН) основан на учете полиэтиологичности заболевания и возрастающей роли комбинации факторов риска и включает кардиопротекцию и коррекцию нарушений сосудистого тонуса. В этой части обзора рассматриваются литературные данные о кардиопротективных эффектах ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и активаторов пуринергических рецепторов, механизмы ионного ремоделирования при ХСН и пути их коррекции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемически-реперфузионное повреждение, ионное ремоделирование, кардиопротекция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, пуринергические рецепторы.

Sonin D. L.^{1,2}, Galagoudza M. M.¹, Syrensky A. V.^{1,2},
Tsyrlin V. A.^{1,2}

Cardio- and vasoprotection in heart failure treatment and prophylaxis. Part II

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre

² I. P. Pavlov Saint-Petersburg State Medical University Faculty surgery clinic

e-mail: sonin_d@mail.ru

Abstract

A modern view of the prophylaxis of heart failure based on regard of polyetiology of disease and on the rising role of combination of cardiovascular risk factors. It includes cardioprotection and correction of alterations in vascular tone. In this review we discuss the studies of the cardioprotective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and agonists of purinergic receptors, mechanisms of ionic remodelling in heart failure and means of its correction.

Keywords: heart failure, ischemia and reperfusion injury, ionic remodelling, cardioprotection, angiotensin converting enzyme inhibitors, purinergic receptors.

Введение

Важным элементом профилактики сердечной недостаточности у больных ИБС является защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения и опасных нарушений сердечного ритма. Известно, что последствия ишемически-реперфузионного повреждения миокарда могут быть уменьшены при использовании кардиопротекторов. В настоящее время обсуждаются возможности повышения устойчивости миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению за счет фармакологической кардиопротекции путем ингибирования ангиотензинпревращающего фермента и двойной активации A_1 и A_3 аденозиновых рецепторов.

Прогрессирование систолической дисфункции миокарда при ХСН не только ухудшает состояние больных, но и ускоряет процессы ремоделирования сердца; поэтому одним из элементов терапии ХСН является коррекция сократительной функции миокарда. Исследования В. Hu et al. (2001) [42] и Q. Mei et al. (2001) [58] выявили инотропный эффект, вызванный активацией P2X4 пуринергических рецепторов. В связи с этим обсуждается вопрос о влиянии

активации P2X4 пуринергических рецепторов на ремоделирование миокарда и продолжительность жизни при ХСН.

Кардиопротективные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

К настоящему времени известно, что применение ингибиторов АПФ (иАПФ) снижает общую смертность у больных ХСН на 23 %, причем этот результат не зависит от возраста пациентов и степени тяжести заболевания [10]. У пациентов с ХСН внезапная сердечная смерть случается в 6–9 раз чаще, чем в общей популяции [4]. Наиболее высокий риск внезапной смерти наблюдается у больных ХСН ишемического генеза [49]. В большинстве исследований было показано, что иАПФ эффективны в снижении частоты внезапной смерти у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью [51] и в снижении смертности в остром периоде инфаркта миокарда. Кроме того, было показано, что совместное применение иАПФ и антиаритмических препаратов взаимно увеличивает их антиаритмическое действие [9].

Известно, что иАПФ ограничивают у пациентов с ХСН дисперсию интервала QT, отражающую гетерогенность реполяризации желудочков [66], уменьшают частоту перехода пароксизмальной формы мерцательной аритмии в постоянную (персистирующую), а также число случаев вновь возникающей ЖТ [35]. Считается, что антиаритмические эффекты иАПФ при ХСН являются вторичными и связаны с повышением уровня калия в плазме крови, снижением кальциевой перегрузки кардиомиоцитов, уменьшением активности симпатической стимуляции, ограничением гипертрофии миокарда и его структурного ремоделирования. В хронических экспериментах на крысах показано, что иАПФ снижают постинфарктную дилатацию левого желудочка (ЛЖ) [64], а также увеличивают продолжительность жизни животных с постинфарктной сердечной недостаточностью [64].

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о высокой эффективности и важности иАПФ в терапии постинфарктной ХСН [3]. При этом результаты изучения вопроса о наличии кардиопротективного эффекта этих препаратов в условиях острой ишемии миокарда не дали однозначных результатов. Так, часто используемый в клинической практике при острой стадии инфаркта миокарда каптоприл [8] снижал выраженность как изолированного ишемического, так и комбинированного ишемически-реперфузионного повреждения миокарда в эксперименте у собак [34]. В то же время существуют исследования, в которых инфаркт-лимитирующее действие иАПФ обнаружено не было [26].

Вопрос об эффективности иАПФ в лечении желудочковых нарушений ритма при острой ишемии миокарда и постишемической реперфузии активно обсуждается в литературе. Результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению влияния эффектов иАПФ на частоту возникновения ишемически-реперфузионных тахикардий, часто противоречат друг другу. Так, M. Birincioglu et al. (1997) [25] наблюдали снижение частоты возникновения эпизодов ЖТ при ишемии-реперфузии миокарда крысы под действием каптоприла. На модели изолированного сердца морской свинки было показано, что эналаприлат в высоких концентрациях вызывает электрофизиологические изменения (увеличение продолжительности потенциала действия), но не влияет на порог возникновения фибрилляции желудочков [38]. J. Lynch et al. на модели ИМ у собак не получили снижения частоты возникновения персистирующей ишемической ЖТ под действием каптоприла [52].

Имеющиеся противоречия, возможно, связаны с различиями в технике выполнения экспериментов, видов использованных животных, а также с различными способами введения препаратов (внутривенный, интракоронарный).

В исследовании влияния иАПФ квадроприла на размер инфаркта, частоту возникновения и тяжесть желудочковых нарушений ритма у крыс *in vivo* [15] предварительное внутрибрюшинное введение квадроприла приводило к достоверному инфаркт-

лимитирующему эффекту, при этом квадроприл не вызывал снижения частоты возникновения, числа эпизодов и средней продолжительности желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков.

В другом исследовании *in vivo* проводилось сравнительное исследование влияния зофеноприла и каптоприла на размер инфаркта миокарда, частоту возникновения и тяжесть желудочковых нарушений ритма у крыс [16]. Только зофеноприл оказывал выраженное противоишемическое действие, проявляющееся ограничением размера экспериментального инфаркта миокарда и уменьшением частоты возникновения ишемических желудочковых тахикардий.

Механизм кардиопротективного действия иАПФ остается неясным. В настоящее время существуют различные гипотезы, объясняющие механизм инфаркт-лимитирующего эффекта иАПФ [16]. По-видимому, сочетание различных факторов, таких как химическая структура препарата, вводимая доза, способ введения и время применения относительно ишемического повреждения миокарда, является определяющим в реализации защитного эффекта каждого иАПФ. В то же время общим механизмом для всех иАПФ является повышение сывороточного и тканевого содержания кининов и снижения уровня ангиотензина-II. Брадикинин, как известно, является эндогенным кардиопротектором [12], поэтому увеличение его содержания в миокарде повышает устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению.

Эффективность защитного действия иАПФ зависит от растворимости препарата в липидах. Липофильные препараты лучше проникают в органы-мишени, чем гидрофильные препараты [6]. Так, каптоприл является типичным представителем ингибиторов сывороточного АПФ, а липофильные спираприл и зофеноприл – ингибиторами тканевого АПФ. Кроме того, показано, что зофеноприл обладает повышенным сродством к миокардиальной ткани [76].

Механизм антиаритмического эффекта зофеноприла может быть связан как с уменьшением выраженности ранних проявлений ишемического повреждения миокарда, так и со специфическим влиянием препарата на электрофизиологические механизмы формирования аритмий [5].

В химической структуре зофеноприла и каптоприла имеется SH-группа, наличие которой придает определенное значение. Наличие SH-группы обеспечивает выраженный антиоксидантный эффект иАПФ за счет предотвращения оксидативного повреждения миокардиальных белков [50]. Этот факт, в совокупности с перечисленными выше, свидетельствует о большей кардиопротективной эффективности зофеноприла.

Таким образом, можно считать установленным, что определенные представители группы иАПФ обладают противоишемическим действием в условиях острой ишемии миокарда. С другой стороны, среди иАПФ есть препараты с различной выраженностью кардиопротективного действия. Окончательный ответ на этот вопрос может дать проведение многоцент-

ровых клинических исследований, оценивающих защитные эффекты различных ИАПФ при остром коронарном синдроме.

Влияние агонистов A_1 - и A_3 -аденозиновых рецепторов на устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению

С развитием тромболитической терапии и транскатетерной ангиопластики у больных ишемической болезнью сердца большое значение приобретает поиск способов защиты миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения. В многочисленных экспериментальных исследованиях была показана кардиопротективная эффективность эндогенного и экзогенного аденозина [63]. Аденозин и его аналоги целесообразно использовать в разрабатываемых профилактических и терапевтических способах кардиопротекции [12, 63]. Известно, что инфузия аденозина пациентам с инфарктом передней стенки ЛЖ приводит к значимому увеличению выживаемости [65]. В исследовании AMISTAD II было выявлено инфарктомитирующее действие аденозина в группе пациентов, которым проводилась внутривенная инфузия соединения не позднее 15 минут от начала реперфузионной терапии (фибринолиз или чрескожная коронароангиопластика) [48]. Введение аденозина выполнялось в течение трех часов. Ограничение размера инфаркта миокарда, а также снижение смертности в первые шесть месяцев после инфаркта миокарда наблюдались только у пациентов, которым реперфузионная терапия выполнялась не позднее 3 часов от начала клинических симптомов.

Аденозин рассматривается как один из основных триггеров классического ишемического preconditionирования [53, 63]. В исследованиях, проведенных на различных видах животных, было показано защитное действие экзогенно вводимого аденозина в отношении ишемически-реперфузионного повреждения миокарда [17, 39, 40, 61]. На основе селективных агонистов аденозиновых рецепторов создаются новые препараты с кардиоцитопротективной активностью [81].

Известно четыре подтипа аденозиновых рецепторов – A_1 , A_{2A} , A_{2B} и A_3 [36]. Считается, что стимуляция A_1 - и A_3 -аденозиновых рецепторов ведет к прямому защитному действию на миокард в условиях его ишемии-реперфузии [36, 53, 55]. Активация A_1 - и A_3 -аденозиновых рецепторов запускает внутриклеточные сигнальные механизмы, которые одновременно включают соответствующие фосфолипазы С и D, затем протеинкиназы – протеинкиназу С, фосфатидилинозитол-3ОН-киназу и митогенактивируемую протеинкиназу (МАРК) [63]. Предполагаемый конечный эффект воздействия аденозина на кардиомиоцит при preconditionировании заключается в открытии митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов и снижении вероятности открытия митохондриальных пор (mPTP) [33]. Эти процессы предотвращают повреждение и дисфункцию митохондрий кардиомиоцитов [59]. Сохранение высокоэнергетических фосфатов рассматривают как основной защитный механизм, реа-

лизующийся при стимуляции A_1 - и A_3 -аденозиновых рецепторов [31, 63]. Сохранение АТФ ведет к лучшей работе мембранных насосов во время ишемии и в постишемическом периоде [28], что задерживает время появления отека клетки, наступления апоптоза и некроза клетки [63].

В исследовании P. Narayan et al. [60] на культуре кардиомиоцитов крысы было показано защитное действие ССРА-селективного агониста A_1 -рецепторов. Добавление ССРА уменьшало образование свободных радикалов при реоксигенации на 40 % и постишемическую дисфункцию кардиомиоцитов на 50 %. В данном исследовании блокада АТФ-чувствительных K^+ каналов устраняла защитное действие ССРА. Авторы заключили, что активация митохондриальных АТФ-чувствительных K^+ каналов, следующая за активацией A_1 -аденозиновых рецепторов, ведет к снижению образования свободных радикалов при реоксигенации и улучшению восстановления сократительной функции кардиомиоцитов после ишемии-реперфузии.

Гиперэкспрессия A_1 или A_3 -аденозиновых рецепторов ведет к повышению устойчивости миокарда к ишемии [31, 46]. Антиаритмический эффект аденозина связывают как с антиадренергическим эффектом, который приводит к снижению притока Ca^{2+} в кардиомиоцит [21], так и с влиянием на сарколеммальные АТФ-чувствительные калиевые каналы, что стабилизирует мембранный потенциал и улучшает проведение возбуждения и функцию автоматизма [28]. Проявления антиадренергического действия аденозина на миокард включают отрицательный инотропный и хронотропный эффекты [21, 78].

Таким образом, сохранение функционального состояния митохондрий и уровня высокоэнергетических фосфатов, уменьшение кальциевой перегрузки и подавление образования свободных радикалов являются важнейшими элементами кардиопротекции, опосредуемой стимуляцией A_1 - и A_3 -рецепторов.

Исследования, проведенные на эмбриональных культурах куриных кардиомиоцитов, показали, что стимуляция A_1 - и A_3 -рецепторов ведет к отдельной стимуляции фосфолипазы С и фосфолипазы D соответственно [61]. Следовательно, одновременная стимуляция A_1 - и A_3 -аденозиновых рецепторов приводит к усилению кардиопротективного сигнала. Действительно, результаты исследований в направлении создания препаратов с двойным действием на A_1 - и A_3 -аденозиновые рецепторы показали большую степень защиты, чем раздельное использование селективных агонистов [20, 46]. Однако удобные для перорального приема бинарные агонисты на сегодняшний день не разработаны.

В исследовании кардиопротективной эффективности бинарного агониста A_1 - и A_3 -аденозиновых рецепторов MRS3630, сбалансированного в аффинитете к двум подтипам аденозиновых рецепторов, соединение оказывало защитный эффект, уменьшая размер инфаркта и повышая степень восстановления сократительной функции ЛЖ изолированного сердца мыши по сравнению с контролем [47]. В экспериментальных исследованиях различных авторов селектив-

ные агонисты A_1 -аденозиновых рецепторов ССРА [21] и A_3 -аденозиновых рецепторов CL-IB-МЕСА [39, 62] также были эффективны в плане ослабления ишемически-реперфузионного повреждения, но для достижения данного эффекта требовались гораздо более высокие концентрации этих субстанций.

Таким образом, бинарный агонист A_1 - и A_3 -аденозиновых рецепторов MRS3630 является эффективным средством защиты миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения. В связи с этим можно считать перспективным направлением создание лекарственных форм с двойным действием на A_1 - и A_3 -аденозиновые рецепторы.

Нарушения электромеханического сопряжения при ХСН

Уменьшение чувствительности миокарда к катехоламинам является только одним звеном в цепочке событий, которые происходят в кардиомиоцитах при ХСН. В кардиомиоцитах нарушается гомеостаз кальция, что ведет к расстройствам электромеханического сопряжения. Нейрогуморальный путь стимуляции выступает внеклеточным пусковым механизмом изменения молекулярного фенотипа кардиомиоцитов. Сигнальными молекулами, вызывающими изменения экспрессии ионных каналов, являются АТ-II, эндотелин-1 [71], катехоламины [27] и альдостерон [22]. В исследовании J. P. Bénitah и G. Vassort (1999) [22] на культуре кардиомиоцитов крысы с использованием метода фиксации потенциала впервые было показано, что только длительное воздействие альдостероном на культуру клеток, достаточное для экспрессии генов, приводит к увеличению поступления Ca^{2+} внутрь клетки. Авторы заключили, что наблюдаемое при remodelировании увеличение кальциевого тока может быть связано с увеличением экспрессии генов, кодирующих субъединицы ионных каналов, увеличивающих входящий ток Ca^{2+} .

Вместе с этим рассматривают внутриклеточный путь запуска экспрессии генов гипертрофии. В условиях механической перегрузки сердца триггером этого пути могут выступать механорецепторы миокарда [77]. На фоне механической или нейрогуморальной стимуляции соответствующих рецепторов запускается сигнальный каскад, приводящий к экспрессии генов, ведущих к патологической гипертрофии кардиомиоцитов.

Внутриклеточный кальций служит сигналом для роста и гипертрофии кардиомиоцитов. В этом процессе задействован ряд кальцийзависимых транскрипционных факторов, относящихся к семействам CREB, NFAT и MEK2 [57, 41, 44]. В результате в клетке увеличивается содержание тяжелых цепей миозина, возрастает содержание компонентов цитоскелета и развивается прогрессивная потеря миофиламентов [80]. Наряду с этим, происходит изменение экспрессии генов ионных каналов [68]. Подтверждением того, что повышение внутриклеточного Ca^{2+} инициирует процессы remodelирования сердца, служит наблюдение, сделанное Semsarian et al. на мышцах с генетически измененной тяжелой цепью α -миозина [69]. Лечение этих животных блокатором кальциевых

каналов дилтиаземом предотвращало появление кардиомиопатии и сердечной недостаточности.

Кальций играет ключевую роль в электромеханическом сопряжении, регулируя взаимодействие миофиламентов при сокращении и расслаблении кардиомиоцитов [24], поэтому нарушения гомеостаза кальция ведут к снижению способности кардиомиоцита нормально сокращаться и расслабляться. Выделяют следующие основные нарушения работы ионных насосов, ведущие к сократительной дисфункции кардиомиоцита:

1. результатом гиперфосфорилирования рианодинового рецептора, основного эффектора симпатической стимуляции кардиомиоцита, является «утечка» Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, что ведет к кальциевой перегрузке клетки и снижению содержания Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [24, 54];
2. подавление активности SERCA фосфоламбаном и увеличение плотности сарколеммального Na^+/Ca^{2+} насоса приводит к снижению уровня Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме и «утечке» Ca^{2+} во внеклеточное пространство [32, 72].

Нарушения работы ионных насосов при ХСН ведут к изменению амплитуды и продолжительности потенциала действия желудочкового кардиомиоцита. Это, в свою очередь, снижает силу сердечных сокращений, увеличивает их продолжительность и повышает риск появления аритмий [24].

В итоге понижение уровня Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме и нарушение его высвобождения ведет к уменьшению пика концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в систолу и ослаблению сокращений кардиомиоцита. Замедление его возврата в конце систолы в саркоплазматический ретикулум (через SERCA) и диастолическая «утечка» из саркоплазматического ретикулума (через рианодиновые рецепторы) ведет к нарушению расслабления кардиомиоцита [54, 79]. Компенсаторное увеличение плотности сарколеммального Na^+/Ca^{2+} насоса способствует понижению уровня Ca^{2+} в саркоплазме в диастолу и более полному расслаблению. В то же время это ведет к уменьшению содержания Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме из-за того, что не секвестрированный саркоплазматическим ретикулумом Ca^{2+} выводится из клетки Na^+/Ca^{2+} насосом.

Изолированное нарушение расслабления миокарда выступает самостоятельной причиной возникновения ХСН. Как правило, наибольшую часть пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией миокарда составляют пациенты с артериальной гипертензией [4, 10]. Нарушения диастолического наполнения ЛЖ у этой категории больных вызваны структурными изменениями миокарда, уменьшающими податливость стенок сердца, и функциональными изменениями активной фазы расслабления. Активное расслабление нарушается при неполном снижении уровня внутриклеточного Ca^{2+} в диастолу из-за ионного remodelирования, ведущего к кальциевой перегрузке [79].

Поскольку основной причиной ионного remodelирования при ХСН является нейрогуморальная

гиперактивация, в терапии систолической и диастолической дисфункции целесообразно использование средств, понижающих активность нейрогуморальных систем, а именно — α -АПФ и β -АБ [79]. Отдельной мишенью для терапевтического воздействия, направленного на нормализацию ионных нарушений в кардиомиоцитах при ХСН, является нормализация внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .

Антагонисты кальциевых каналов

Уменьшение кальциевой перегрузки миокарда, имеющей место при ХСН, достигается при помощи антагонистов кальциевых каналов. До недавнего времени сердечная недостаточность считалась противопоказанием к применению антагонистов кальция [13]. Вызываемая антагонистами кальциевых каналов у пациентов с ХСН гипотония определяется их отрицательным инотропным эффектом и системной вазодилатацией [11]. Снижение АД, вызываемое антагонистами кальциевых каналов, повышает активность нейрогуморальных систем. В связи с этим блокаторы кальциевых каналов у пациентов с декомпенсированной ХСН применять не рекомендуется [10]. Их использование целесообразно при лечении нарушений расслабления миокарда у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ [11].

Активация гипертрофии миокарда — это кальций-зависимый процесс, поэтому терапия антагонистами кальциевых каналов благоприятно сказывается на толщине стенок миокарда и диастолическом наполнении ЛЖ. Антагонисты кальциевых каналов по своему влиянию на гипертрофию ЛЖ уступают α -АПФ, однако превосходят диуретики и β -АБ [13]. У пациентов, находящихся на гемодиализе, монотерапия амлодипином снижает темп прогрессирования гипертрофии ЛЖ [7]. Совместно с периндоприлом амлодипин не только уменьшает гипертрофию ЛЖ, но и улучшает диастолическую функцию миокарда [7]. Использование антагонистов кальциевых каналов у пациентов с ХСН должно сочетаться с лечением основными средствами терапии ХСН (α -АПФ, антагонисты альдостерона, β -АБ, диуретики) [10].

Инотропная терапия при ХСН

Эффекты стимуляции P2X-пуринергических рецепторов

ХСН характеризуется прогрессирующим снижением силы сердечных сокращений, поэтому обоснованным подходом к терапии сердечной недостаточности является стабилизация сократительной функции миокарда за счет применения препаратов с положительным инотропным действием. Результаты клинических исследований заставили пересмотреть отношение к инотропным препаратам. Сердечные гликозиды, как и раньше, входят в основную группу препаратов для длительного лечения сердечной недостаточности, но не являются препаратами первого ряда. Улучшая сократительную функцию, они не замедляют прогрессирования заболевания и не влияют на прогноз [10]. Ограничения в применении в основном коснулись негликозидных инотропных препаратов (адреномиметиков, ингибиторов фосфодиэстеразы). Осторожность

в их применении связана с тем, что длительное использование негликозидных инотропных препаратов приводит к увеличению смертности [14].

Агонист β_1 -АР добутамин и ингибитор фосфодиэстеразы милринон увеличивают содержание внутриклеточного цАМФ, который вызывает повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} как за счет усиления его поступления через сарколемму, так и за счет дополнительного высвобождения из саркоплазматического ретикула [74, 75]. Под действием этих препаратов увеличивается сила и скорость сердечных сокращений. В то же время негликозидные препараты увеличивают частоту сердечных сокращений, что ведет к повышению потребности миокарда в кислороде [67].

Применение негликозидных препаратов в течение 2-х недель и более повышает риск развития аритмий и внезапной смерти [67]. Поэтому лечение пациентов с декомпенсацией ХСН высокоэффективными цАМФ-зависимыми препаратами проводят коротким курсом, в дальнейшем заменяя их, при необходимости, относительно безопасными сердечными гликозидами [1].

Уникальность сердечных гликозидов определяется их механизмом действия. Они угнетают Na^+/K^+ АТФазу кардиомиоцитов, повышая уровень внутриклеточного Na^+ . Одновременно кардиомиоциты увеличивают обмен внутриклеточного Na^+ на внеклеточный Ca^{2+} . Это, в свою очередь, ведёт к большему притоку внеклеточного кальция и захвату Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулом [74]. При следующем стимуле пиковая концентрация кальция в систолу увеличивается, обеспечивая инотропный эффект без увеличения уровня цАМФ.

Кажется парадоксальным при наличии кальциевой перегрузки кардиомиоцита в условиях ХСН увеличивать приток Ca^{2+} в клетку, однако сердечные гликозиды в терапевтической концентрации не вызывают увеличения гипертрофии миокарда, апоптоза, диастолической дисфункции или нарушений сердечного ритма. Увеличение транспорта Ca^{2+} внутрь клетки повышает его содержание в саркоплазматическом ретикуле, а не в цитоплазме, что проявляется в увеличении силы сердечных сокращений.

Инотропный эффект сердечных гликозидов существенно уступает по выраженности эффекту цАМФ-зависимых препаратов. Сложность применения сердечных гликозидов заключается в узком диапазоне используемых доз, превышение которого опасно развитием гликозидной интоксикации [14].

Менее изучены препараты, повышающие чувствительность миофиламентов к Ca^{2+} , и активаторы Na^+ каналов. Левосимендан, являющийся сенситизатором к ионам кальция, не увеличивает содержание цАМФ и Ca^{2+} внутри клетки [2, 14]. Особый интерес к этому препарату связан с его высокой эффективностью и безопасностью при курсовом применении у пациентов с острой сердечной недостаточностью и декомпенсированной ХСН. В настоящее время нет данных о безопасности длительного применения левосимендана [2].

Представителем активаторов Na^+ -каналов является веснаринон. Этот препарат увеличивает содержание

внутриклеточного Na^+ , который выводится кардиомиоцитами в обмен на Ca^{2+} [67]. Увеличение внутриклеточного Ca^{2+} под действием веснаринона вызывает повышение сократительной функции миокарда. Этот препарат безопасен при длительном применении в связи с высокой смертностью из-за нарушений сердечного ритма [30].

Таким образом, на сегодняшний день единственной группой препаратов с положительным инотропным действием для длительного лечения ХСН являются сердечные гликозиды. Широкое применение иАПФ и β -АБ, уменьшающих активность РААС и СНС, снижает внезапную смертность больных ХСН, поэтому увеличивается число пациентов — потенциальных потребителей инотропной терапии [74]. В настоящее время ведутся исследования по созданию новых инотропных препаратов [45]. В связи с этим особый интерес вызывают недавно обнаруженные инотропные эффекты стимуляции пуринаргических рецепторов.

Семейство P2X_1 -рецепторов представляет собой группу лигандзависимых ионных каналов, которые активируются внеклеточным АТФ [78]. Внеклеточный АТФ также активирует семейства рецепторов P2Y и P2T [78]. Известно, что АТФ обладает инотропным эффектом [29, 43], и этот эффект АТФ преимущественно опосредуется через P2X -пуринаргические рецепторы [58, 43]. Имеются данные об инотропном эффекте стимуляции P2Y -рецепторов, которые взаимодействуют через G-белок с аденилатциклазой и/или фосфолипазой С [56]. Так, активация $\text{P2Y}_{11}\text{R}$ на изолированных кардиомиоцитах ведёт к увеличению внутриклеточного цАМФ и инозитолтрифосфата и увеличению сократительной активности кардиомиоцитов [18].

На сегодняшний день доказано, что P2X_4 -рецепторы ($\text{P2X}_4\text{R}$) экспрессируются кардиомиоцитами [37]. Их активация внеклеточным АТФ приводит к входу в клетку натрия и небольшого количества кальция, а также делает их проницаемыми для калия [78]. Внутриклеточный механизм повышения силы сердечных сокращений, следующий за стимуляцией $\text{P2X}_4\text{R}$, требует дальнейшего изучения. Тем не менее, проведенные исследования показали, что стимуляция P2X рецепторов не сопровождается активацией фосфолипазы С [43] и степень повышения сократимости при этом значительно меньше, чем при адренергической стимуляции изопроterenолом [58]. Предполагается, что сарколеммальный $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ насос меняет натрий, входящий через $\text{P2X}_4\text{R}$, на кальций, а оставшийся в цитоплазме кальций переходит в саркоплазматический ретикулум. При последующих сокращениях кардиомиоцита в цитоплазму выделяется больше кальция из саркоплазматического ретикулума, чем было в исходном состоянии (до стимуляции $\text{P2X}_4\text{R}$).

При ХСН наблюдаются изменения в количестве экспрессируемых кардиомиоцитами рецепторов. В отношении экспрессии пуринаргических рецепторов этот вопрос недостаточно изучен. Известно, что у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией уровень экспрессии P2X_1 рецептора не изменен [23]. Кроме того, в исследовании C. Banfi et al. (2005) [19] не было обнаружено увеличения

экспрессии какого-либо рецептора из двух семейств P2X и P2Y пуринаргических рецепторов у пациентов, которым проводилась трансплантация сердца [19].

Фенотипические особенности трансгенной гиперэкспрессии P2X_4 подтипа пуринаргических рецепторов проявляются в повышенной базальной сократимости миокарда и увеличенном сердечном выбросе [42]. Перечисленные данные дали основание для изучения влияния гиперэкспрессии P2X_4 пуринаргических рецепторов на сократимость миокарда у животных с ХСН и на процесс развития ХСН.

Гиперэкспрессия P2X_4 -пуринаргических рецепторов стабилизирует сократительную активность миокарда и увеличивает выживаемость животных с кальсеквестриновой кардиомиопатией [82] и постинфарктной сердечной недостаточностью [73]. На сегодняшний день установлено, что длительная активация или гиперэкспрессия P2X_4 -пуринаргических рецепторов у животных с сердечной недостаточностью замедляет ремоделирование миокарда и повышает его чувствительность к катехоламинам [70, 73, 82].

В условиях систолической дисфункции миокарда стимуляция P2X_4 -пуринаргических рецепторов и увеличение притока кальция в клетку, а затем в саркоплазматический ретикулум стабилизирует сократительную активность миокарда и замедляет прогрессирование ХСН. Принципиально важным является то, что увеличение притока кальция из внеклеточного пространства при активации P2X -рецепторов не усугубляет кальциевую перегрузку. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах трансгенных мышей с гиперэкспрессией P2X_4 -пуринаргических рецепторов, и мышей дикого типа доказано, что поступающий кальций при активации P2X_4 -пуринаргических рецепторов аккумулируется не в цитоплазме, а в саркоплазматическом ретикулуме [70].

Заключение

Рассмотренные в настоящем обзоре экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о кардио- и вазопротективных свойствах иАПФ и ряда β -адреноблокаторов. Их положительное влияние на гемодинамику у пациентов с ХСН заключается в нормализации эндотелиальной функции и увеличении потокзависимой вазодилатации, что ведет к улучшению периферического кровообращения. Увеличение потокзависимой вазодилатации под действием иАПФ рассматривается в качестве одного из важных механизмов стабилизации уровня артериального давления и предотвращения ремоделирования артериальных сосудов у пациентов с АГ. При выборе препарата для кардиопротекции у пациентов с ИБС необходимо учитывать, что определенные представители иАПФ обладают противоишемическим действием в условиях острой ишемии миокарда.

Сердечные гликозиды остаются единственной группой препаратов для длительной инотропной терапии пациентов с ХСН, в то же время перспективными представляются результаты целого ряда экспериментальных наблюдений о влиянии активации или гиперэкспрессии P2X_4 -пуринаргических рецепторов на течение ХСН.

Литература

1. Беленков, Ю. Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. — М. : Медиа Медика, 2000. — 266 с.
2. Белоусов, Ю. Б. Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности / Ю. Б. Белоусов, А. А. Уницкий, Н. Ю. Ханина // *Качеств. клин. практика*. — 2006. — № 1. — С. 2–9.
3. Власов, Т. Д. Ишемия-реперфузия миокарда : повреждение и адаптация / Т. Д. Власов, Е. М. Нифонтов, М. М. Галагудза. — СПб. : СПбГМУ, 2002. — 72 с.
4. Воронков, Л. Г. Первичная профилактика сердечной недостаточности один из приоритетов современной кардиологии / Л. Г. Воронков // *Украин. кардиол. журн*. — 2004. — № 4. — С. 42–46.
5. Галагудза, М. М. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла и каптоприла на выраженность ранних ишемических желудочковых тахикардий при экспериментальном инфаркте миокарда / М. М. Галагудза [и др.] // *Вестник аритмологии*. — 2006. — № 44. — С. 35–39.
6. Киякбаев, Г. К. Пути оптимизации лечения ингибиторами АПФ / Г. К. Киякбаев [и др.] // *Трудный пациент*. — 2007. № 12. — С. 13.
7. Козлова, Т. А. Влияние монотерапии и сочетанного лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на регрессию гипертрофии левого желудочка у больных на программном гемодиализе / Т. А. Козлова [и др.] // *Росс. кардиол. журн*. — 2004. — № 5 — С. 30–33.
8. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2007. — № 6. — Прил. 26. — 146 с.
9. Мареев, В. Ю. Возможно ли успешное предотвращение внезапной смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка. Препараты или аппараты? / В. Ю. Мареев // *Кардиология*. — 2004 — № 42 (12). — С. 4–15.
10. Мареев, В. Ю. Национальные Рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) / В. Ю. Мареев [и др.] // *Сердечная недостаточность*. — 2007. — № 8 (2). — С. 1–35.
11. Морозова, Т. Е. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии в сочетании с хронической сердечной недостаточностью / Т. Е. Морозова, Т. Б. Андрущишина, А. Ю. Воложанина // *Consilium Medicum* // URL : <http://www.consilium-medicum.com>.
12. Петрищев, Н. Н. Новые способы защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения : молекулярные механизмы и перспективы клинического применения / Н. Н. Петрищев, Е. В. Шляхто, М. М. Галагудза // *Кардиология*. — 2007. — № 5. — С. 179–184.
13. Сыркин, А. Л. Блокаторы кальциевых каналов и их место в лечении артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца / А. Л. Сыркин, А. В. Добровольский // *Consilium Medicum*. — 2003. — Т. 5. — № 5 // URL : <http://www.consilium-medicum.com>.
14. Терещенко, С. Н. Возможности и перспективы инотропной терапии хронической сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко // *Кардиология*. — 1999. — № 7(2). — С. 12–16.
15. Цырлин, В. А. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента спираприла на размер экспериментального инфаркта, выраженность ишемических тахикардий и ишемическую адаптацию миокарда / В. А. Цырлин [и др.] // *Кардиология*. — 2002. — № 1. — С. 91–95.
16. Шляхто, Е. В. Противоишемическое, антиаритмическое и сосудистое действие ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла в эксперименте / Е. В. Шляхто [и др.] // *Consilium Medicum*. — 2006. — Т. 8. — № 2 // URL : <http://www.consilium-medicum.com>.
17. Ballard-Croft, C. Acute adenosine preconditioning is mediated by p38 MAPK activation in discrete subcellular compartments / C. Ballard-Croft [et al] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — № 288 (3). — P. H1359–1366.
18. Balogh, J. Phospholipase C and cAMP-dependent positive inotropic effects of ATP in mouse cardiomyocytes via P2Y11-like receptors / J. Balogh [et al] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2005. — № 39 (2). — P. 223–230.
19. Banfi, C. P2 receptors in human heart : upregulation of P2X6 in patients undergoing heart transplantation, interaction with TNFalpha and potential role in myocardial cell death / C. Banfi [et al] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2005. — № 39 (6). — P. 929–939.
20. Baraldi, P. G. Synthesis and biological activity of a new series of N6-arylcarbonyl, 2-(Ar)alkynyl-N6-arylcarbonyl, and N6-carboxamido derivatives of adenosine-5'-N-ethyluronamide as A1 and A3 adenosine receptor agonists / P. G. Baraldi [et al] // *J. Med. Chem.* — 1998. — № 41(17). — P. 3174–3185.
21. Bell, R. M. Pivotal role of NOX-2-containing NADPH oxidase in early ischemic preconditioning / R. M. Bell [et al] // *FASEB J.* — 2005. — № 19 (14). — P. 2037–2039.
22. Bénitah, J. P. Aldosterone upregulates Ca(2+) current in adult rat cardiomyocytes / J. Bénitah, G. Vassort // *Circ Research*. — 1999. — № 85 (12). — P. 1139–1145.
23. Berry, D. A. Determination of P2X1alpha-sarcoglycan (adhelin) expression levels in failing human dilated cardiomyopathic left ventricles / D. A. Berry // *Electrophoresis*. — 2000. — № 21 (17). — P. 3857–3862.
24. Bers, D. M. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure / D. M. Bers // *Physiology (Bethesda)*. — 2006. — № 21. — P. 380–387.
25. Birincioglu, M. Protective effect of ACE inhibitors on ischemia-reperfusion-induced arrhythmias in rats : is this effect related to the free radical scavenging action of these drugs / M. Birincioglu // *Free Radic. Res.* — 1997. — № 27 — P. 389–396.
26. Black, S. C. Effect of ramiprilat or captopril on myocardial infarct size : assessment in canine models of ischemia alone and ischemia with reperfusion / S. C. Black, E. M. Driscoll, B. R. Lucchensi // *Pharmacology*. — 1998. — № 57. — P. 35–46.
27. Bru-Mercier, G. Expression of heart K+ channels in adrenalectomized and catecholamine-depleted reserpine-treated rats / G. Bru-Mercier [et al] // *Jour. Mol Cell Cardiol.* — 2003. — № 35 (2). — P. 153–163.
28. Canyon, S. J. Pretreatment with an adenosine A1 receptor agonist and lidocaine : a possible alternative to myocardial ischemic preconditioning / S. J. Canyon, G. P. Dobson // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2005. — № 130 (2). — P. 371–377.
29. Christie, A. Mechanism of extracellular ATP-induced increase of cytosolic Ca2+ concentration in isolated rat ventricular myocytes / A. Christie, V. K. Sharma, S. S. Sheu // *J. Physiol.* — 1992. — № 445. — P. 369–388.
30. Cohn, J. N. Vesnarinone Trial Investigators. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure / J. N. Cohn // *N. Engl. J.*

Med. — 1998. — № 339 (25). — P. 1810–1816.

31. Cross, H. R. Overexpression of A(3) adenosine receptors decreases heart rate, preserves energetics, and protects ischemic hearts / H. R. Cross // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2002. — № 283 (4). — P. H1562–1568.

32. Currie, S. Enhanced phosphorylation of phospholamban and downregulation of sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase type 2 (SERCA 2) in cardiac sarcoplasmic reticulum from rabbits with heart failure / S. Currie, G. L. Smith // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — № 41 (1). — P. 135–146.

33. Downey, J. M. Signaling pathways in ischemic preconditioning / J. M. Downey, A. M. Davis, M. V. Cohen // *Heart. Fail. Rev.* — 2007. — № 12 (3–4). — P. 181–188.

34. Ertl, G. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor / G. Ertl [et al] // *Circulation.* — 1982. — № 65 (10). — P. 40–48.

35. Fletcher, R. D. Enalapril decreases prevalence of ventricular tachycardia in patients with chronic congestive heart failure. The V-HeFT II VA Cooperative Studies Group / R. D. Fletcher // *Circulation.* — 1993. — № 87 (6 Suppl.) — P. VI49–V155.

36. Fredholm, B. B. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors / B. B. Fredholm [et al] // *Pharmacol. Rev.* — 2001. — № 53. — P. 527–552.

37. Garcia-Guzman, M. Characterization of recombinant human P2X₄ receptor reveals pharmacological differences to the rat homologue / M. Garcia-Guzman [et al] // *Mol. Pharmacol.* — 1997. — № 51. — P. 109–118.

38. Gilat, E. Angiotensin-converting enzyme inhibition produces electrophysiologic but not antiarrhythmic effects in the intact heart / E. Gilat [et al] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1998. — № 31(5). — P. 734–740.

39. Harrison, G. J. Effects of A(3) adenosine receptor activation and gene knockout in ischemic-reperfused mouse heart / G. J. Harrison [et al] // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — № 53 (1). — P. 147–155.

40. Hill, R. J. Relative importance of adenosine A₁ and A₃ receptors in mediating physiological or pharmacological protection from ischemic myocardial injury in the rabbit heart / R. J. Hill [et al] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 1998. — № 30 (3). — P. 579–585.

41. Hogan, P. G. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT / P. G. Hogan [et al] // *Genes Dev.* — 2003. — № 17(18). — P. 2205–2232.

42. Hu, B. A novel contractile phenotype with cardiac transgenic expression of the human P2X₄ receptor / B. Hu, Q. B. Mei, X. J. Yao // *FASEB J.* — 2001. — № 15 (14). — P. 2739–2741.

43. Hu, B. P2X₄ Receptor Is a Glycosylated Cardiac Receptor Mediating a Positive Inotropic Response to ATP / B. Hu, C. Senkler, A. Yang // *The Jour. of biological chemistry.* — 2002. — № 277 (18). — P. 15752–15757.

44. Huggins, G. S. The CREB leucine zipper regulates CREB phosphorylation, cardiomyopathy, and lethality in a transgenic model of heart failure / G. S. Huggins [et al] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2007. — № 3. — P. H1877–1882.

45. Ikeda, Y. Toward biologically targeted therapy of calcium cycling defects in heart failure / Y. Ikeda, M. Hoshijima, K. R. Chien // *Physiology (Bethesda).* — 2008. — № 23. — P. 6–16.

46. Jacobson, K. A. A novel pharmacological approach to treating cardiac ischemia. Binary conjugates of A₁ and A₃ adenosine receptor agonists / K. A. Jacobson // *The Jour. of biological chemistry.* — 2000. — № 275 (39). — P. 30272–30279.

47. Jacobson, K. A. Semirational design of (north)-

methanocarba nucleosides as dual acting A(1) and A(3) adenosine receptor agonists : novel prototypes for cardioprotection / K. A. Jacobson [et al] // *J. Med. Chem.* — 2005. — № 48(26). — P. 8103–8107.

48. Kloner, R. A. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction : the AMISTAD-2 trial / R. A. Kloner [et al] // *Eur. Heart J.* — 2006. — № 27(20). — P. 2400–2405.

49. Lane, R. E. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure / R. E. Lane, M. R. Cowie, A. W. Chow // *Heart.* — 2005. — № 91 (5). — P. 674–680.

50. Liu, X. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors / X. Liu [et al] // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* — 1992. — № 6. — P. 437–443.

51. López-Sendón, J. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology / J. López-Sendón [et al] // *Eur. Heart. J.* — 2004. — № 25 (16). — P. 1454–1470.

52. Lynch, J. EXP3174, the AII antagonist human metabolite of losartan, but not losartan nor the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril, prevents the development of lethal ischemic ventricular arrhythmias in a canine model of recent myocardial infarction / J. Lynch [et al] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — № 34 (3). — P. 876–884.

53. Madan, B. R. Femoral vascular effects of some beta receptor adrenergic blocking agents / B. R. Madan, R. S. Gupta // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1970. — № 20 (1). — P. 164–165.

54. Marks, A. R. Progression of heart failure : is protein kinase a hyperphosphorylation of the ryanodine receptor a contributing factor? / A. R. Marks, S. Reiken, S. O. Marx // *Circulation.* — 2002. — № 105 (3). — P. 272–275.

55. Martorana, P. A. Reduction of infarct size by local angiotensin-converting enzyme inhibition is abolished by a bradykinin antagonist / P. A. Martorana [et al] // *Eur. J. Pharmacol.* — 1990. — № 182 (2). — P. 395–396.

56. Mazzola, A. Opposite effects of uracil and adenine nucleotides on the survival of murine cardiomyocytes / A. Mazzola [et al] // *J. Cell. Mol. Med.* — 2008. — № 12 (2). — P. 522–536.

57. McKinsey, T. A. MEF2 : a calcium-dependent regulator of cell division, differentiation and death / T. A. McKinsey, C. L. Zhang, E. N. Olson // *Trends Biochem. Sci.* — 2002. — № 27 (1). — P. 40–47.

58. Mei, Q. P2 purinergic receptor activation enhances cardiac contractility in isolated rat and mouse hearts / Q. Mei, B. T. Liang // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — № 281 (1). — P. H334–H341.

59. Murphy, E. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury / E. Murphy, C. Steenbergen // *Physiol. Rev.* — 2008. — № 88 (2). — P. 581–609.

60. Narayan, P. Adenosine A₁ receptor activation reduces reactive oxygen species and attenuates stunning in ventricular myocytes / P. Narayan, R. M. Mentzer, R. D. Lasley // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2001. — № 33 (1). — P. 121–129.

61. Parsons, M. Distinct cardioprotective effects of adenosine mediated by differential coupling of receptor subtypes to phospholipases C and D / M. Parsons // *FASEB J.* — 2000. — № 14 (10). — P. 1423–1431.

62. Peart, J. Adenosine-mediated cardioprotection in ischemic-reperfused mouse heart / J. Peart, A. Flood, J. Linden // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2002. — № 39 (1). — P. 117–129.

63. Peart, J. N. Adenosinergic cardioprotection : multiple receptors, multiple pathways / J. N. Peart, J. P. Headrick // *Pharmacol. Ther.* — 2007. — № 114. — P. 208–221.

64. Pfeffer, M. A. Survival after an experimental myocardial infarction : beneficial effects of long-term therapy with captopril / M. A. Pfeffer [et al] // *Circulation*. — 1985. — № 72.(2). — P. 406–412.
65. Quintana, M. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis, results of the ATtenuation by Adenosine of Cardiac Complications (ATTACC) study / M. Quintana [et al] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — № 59. — P. 1–9.
66. Ranade, V. Effect of angiotensin-converting enzyme therapy on QT interval dispersion / V. Ranade // *Am. J. Ther.* — 1999. — № 6 (5). — P. 257–261.
67. Remme, W. J. Inotropic agents for heart failure : what if digoxin increases mortality? / W. J. Remme // *Br. Heart J.* — 1994. — № 72 (3 Suppl.) — P. S92–S99.
68. Rosati, B. Regulation of ion channel expression / B. Rosati, D. McKinnon // *Circ Res.* — 2004. — № 94 (7). — P. 874–883.
69. Semsarian, C. The L-type calcium channel inhibitor diltiazem prevents cardiomyopathy in a mouse model / C. Semsarian [et al] // *Journal Clin Invest.* — 2002. — № 109 (8). — P. 1013–1020.
70. Shen, J. B. P2X purinergic receptor-mediated ionic current in cardiac myocytes of calsequestrin model of cardiomyopathy : implications for the treatment of heart failure / J. B. Shen [et al] // *Am. Jour. of physiology. Heart and circulatory physiology*. — 2007. — № 292 (2). — P. H1077–H1084.
71. Shimoni, Y. Role of PKC in autocrine regulation of rat ventricular K⁺ currents by angiotensin and endothelin / Y. Shimoni, X. F. Liu // *Am. Jour. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — № 284 (4). — P. H1168–H1181.
72. Sipido, K. R. Altered Na/Ca exchange activity in cardiac hypertrophy and heart failure : a new target for therapy? / K. R. Sipido // *Cardiovasc Research*. — 2002. — № 53 (4). — P. 782–805.
73. Sonin, D. Role of P2X purinergic receptors in the rescue of ischemic heart failure / D. Sonin [et al] // *Am. Jour. of physiology. Heart and circulatory physiology*. — 2008. — № 295 (3). — P. H1191–H1197.
74. Stevenson, L. W. Clinical use of inotropic therapy for heart failure : looking backward or forward? P. I : inotropic infusions during hospitalization / L. W. Stevenson [et al] // *Circulation*. — 2003. — № 108 (3). — P. 367–372.
75. Stevenson, L. W. Clinical use of inotropic therapy for heart failure : looking backward or forward? P. II : chronic inotropic therapy / L. W. Stevenson // *Circulation*. — 2003. — № 108 (4). — P. 492–497.
76. Subissi, A. Preclinical profile of zofenopril : an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties / A. Subissi, S. Evangelista, A. Giachetti // *Cardiovascular Drug Reviews*. — 1999. — № 17 (2). — P. 115–133.
77. Tarone, G. Molecular interplay between mechanical and humoral signalling in cardiac hypertrophy / G. Tarone, G. Lembo // *Trends Mol Med*. — 2003. — № 9 (9). — P. 376–382.
78. Vassort, G. Adenosine 5'-triphosphate : a P2-purinergic agonist in the myocardium / G. Vassort // *Physiol. Rev.* — 2001. — № 81 (2). — P. 767–806.
79. Villars, P. S. Role of diastole in left ventricular function, I : Biochemical and biomechanical events / P. S. Villars [et al] // *Am. J. Crit. Care*. — 2004. — № 13 (5). — P. 394–403.
80. Willenheimer, R. Left ventricular remodelling and dysfunction. Can the process be prevented? / R. Willenheimer // *Int. Jour. Cardiol.* — 2000. — № 72 (2). — P. 143–150.
81. Yao, L. Adenosine receptor agonists : from basic medicinal chemistry to clinical development / L. Yao [et al] // *Expert. Opin. Emerging. Drugs*. — 2003. — № 8. — P. 537–576.
82. Yang, A. A beneficial role of cardiac P2X4 receptors in heart failure : rescue of the calsequestrin overexpression model of cardiomyopathy / A. Yang [et al] // *Am. Jour. of physiology. Heart and circulatory physiology*. — 2004. — № 287 (3). — P. 1096–1103.