

Противоишемическое и антиаритмическое действие ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла при острой ишемии миокарда в эксперименте

Рус.
Рез. англ.

Е. В. Шляхто, М. М. Галагудза, И. О. Блохин, В. А. Цырлин, А. В. Сыренский,
Е. И. Егорова, Е. М. Нифонтов.*

НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022/1, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

* Сыренский Александр Валерьевич, лаборатория биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, 195197, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 23/20, кв. 38. Тел. (812) 542-84-00, e-mail: galagoudza@mail.ru

Резюме

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента широко используются в терапии хронической сердечной недостаточности, однако их противоишемическая эффективность остается малоизученной. В данной работе предпринято исследование противоишемической эффективности SH-содержащего ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда у крыс. В качестве препарата сравнения использовался каптоприл. Полученные результаты свидетельствуют, что зофеноприл, в отличие от каптоприла, оказывает выраженный инфаркт-лимитирующий эффект при внутривенном введении в дозе 2,5 мг/кг за 30 минут до ишемии миокарда, что может быть связано с большим аффинитетом зофеноприла к миокардиальной ткани. Отмечен также антиаритмический эффект зофеноприла в отношении ишемических желудочковых тахикардий, не наблюдавшийся при использовании каптоприла. Противоишемическое действие зофеноприла проявляется при использовании достаточно высокой дозы препарата и ассоциировано со значительным гипотензивным эффектом.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия, сердце, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, зофеноприл, каптоприл.

Antiischemic and antiarrhythmic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril in the rat model of acute myocardial ischemia

E. V. Shlyakhto, M. M. Galagudza, I. O. Blokhin, V. A. Tsirlin, A. V. Syrenskii, E. I. Egorova, E. M. Nifontov.

Resume

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are widely used in heart failure therapy, but little is known about their antiischemic effects. The primary aim of this study was to investigate antiischemic effectiveness of SH-containing ACE inhibitor zofenopril in rats in comparison to captopril. The results provide an evidence that zofenopril, in contrast to captopril, reduces infarct size when administered intravenously at a dose of 2,5 mg/kg 30 minutes before ischemia. Antiischemic effect of zofenopril may be due to its high affinity to myocardial tissue. Unlike captopril, zofenopril exerted significant antiarrhythmic effect against ischemic ventricular tachyarrhythmias. Antiischemic effect of zofenopril was evident at a relatively high dose only and, therefore, was associated with considerable hypotensive effect.

Key words: ischemia-reperfusion, heart, ACE inhibitors, zofenopril, captopril.

Введение

Эффекты длительной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) к настоящему времени достаточно хорошо изучены. В эксперименте показано, что различные ингибиторы АПФ и, в частности, зофеноприл, обладают способностью снижать постинфарктную дилатацию левого желудочка [1, 2], а также увеличивают продолжительность жизни животных

с ХСН после экспериментального инфаркта миокарда [3, 4]. Хотя указанные положительные эффекты ингибиторов АПФ при постинфарктной сердечной недостаточности сейчас уже не вызывают сомнения, данные о наличии кардиопротективного эффекта этих препаратов в условиях острой ишемии миокарда весьма противоречивы [5, 6]. Имеющиеся противоречия, возможно, связаны с различиями в способе введения препаратов

(внутривенный, интракоронарный), их дозе и фармакокинетической характеристике. В последние годы в литературе появились сообщения о том, что в гетерогенной группе ингибиторов АПФ могут быть выделены отдельные субстанции, обладающие более выраженной кардиопротективной эффективностью в сравнении с другими представителями данной группы препаратов [7]. Определенные предпосылки, рассмотренные ниже, позволяют рассматривать в качестве одного из наиболее эффективных в этом отношении препаратов SH-содержащий ингибитор АПФ зофеноприл.

Кардиопротективные эффекты зофеноприла были продемонстрированы ранее в ряде исследований. Так, в работе G. Sacco и соавт. [8] было установлено, что пероральное введение зофеноприла обеспечивало ограничение повреждения миокарда, вызванного доксорубицином у крыс. На фоне применения зофеноприла наблюдалась меньшая выраженность доксорубицин-индуцированного удлинения интервала QT и более сохраненный инотропный ответ миокарда на изопrenalин. Несколькими группами авторов было показано, что зофеноприл обеспечивает улучшение постишемического восстановления сократимости левого желудочка изолированного сердца крысы и уменьшает концентрацию лактатдегидрогеназы [9] и креатинкиназы [10] в оттекающем от сердца перфузате. Аналогичные данные для зофеноприла были получены R. Ferragì и соавт. [11] на модели ишемии-реперфузии изолированного сердца кролика. Наконец, в недавнем исследовании S. Frascarelli и соавт. [12] на модели ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы были получены убедительные данные об ограничении размера инфаркта, оцениваемого с помощью окраски трифенилтетразолием хлоридом, под действием зофеноприлата. Лизиноприл и эналаприлат при этом не оказывали значимого инфаркт-лимитирующего эффекта.

В дополнение к данным, полученным на изолированном сердце, имеются сведения о кардиопротективных эффектах зофеноприла, полученные ранее на моделях *in vivo*. В экспериментах A. R. Tio и соавт. [13] на свиньях была показана способность зофеноприла понижать содержание пуриновых метаболитов в крови, взятой из коронарного синуса после регионарной ишемии, а также устранять вызванные ишемией электрофизиологические нарушения и снижать частоту возникновения желудочковых тахикардий. В экспериментах на собаках внутривенное введение зофеноприла в дозе 5 мг/кг в начале реперфузии после регионарной ишемии вызывало значительное улучшение сократительной функции миокарда [14].

Однако сведения о том, существует ли инфаркт-лимитирующий эффект зофеноприла в условиях острого инфаркта миокарда *in vivo*, в литературе отсутствуют. Аналогичный эффект каптоприла был продемонстрирован в некоторых экспериментальных исследованиях, хотя и не является окончательно доказанным. В частности, G. Ertl и соавт. [15] на собаках показали уменьшение размера инфаркта под действием каптоприла, в то время как в исследовании S. C. Black и соавт. [16] после введения собакам каптоприла было констатировано отсутствие изменения размера инфаркта в сравнении с контролем. Целью настоящей работы стала сравнитель-

ная оценка противоишемического и антиаритмического действия зофеноприла и каптоприла при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс *in vivo*.

Материалы и методы

Все эксперименты проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального Института Здоровья № 85–23, США) и «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [17].

Материал исследования. Эксперименты выполнены на 46 крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г (питомник «Рапполово»), содержавшихся в условиях 12/12 часового светового режима и получавших стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*.

Моделирование ишемии-реперфузии миокарда. В качестве вводного наркоза использовалось внутривенное введение пентобарбитала натрия в дозе 60 мг/кг (Pentobarbitalnatrium, Apoteket, Umea, Швеция). В качестве поддерживающего наркоза во всех экспериментах использовали внутривенную инфузию раствора пентобарбитала натрия для достижения хирургического наркоза. Эксперименты проводились при искусственной вентиляции легких через трахеостому (SAR-830P, Stoelting, США, частота дыхания – 50/мин., дыхательный объем в пределах от 1,5 до 3 мл/100 г массы). Доступ к сердцу производили путем торакотомии в четвертом межреберье слева. После вскрытия перикарда, ориентируясь на медиальный край ушка левого предсердия слева и конус легочной артерии справа, определяли локализацию общего ствола левой коронарной артерии (ЛКА), под который с помощью атрауматической иглы (6-0) подводили полипропиленовую лигатуру (Cardiopoint, CV-301). Для создания обратимой ишемии миокарда формировали окклюдер: концы лигатуры, охватывающей коронарную артерию, проводили в просвет полиэтиленовой трубки диаметром 1 мм и длиной 5–6 см (PE 40), после чего путем смещения трубки к сердцу добивались окклюзии ЛКА, а в противоположном направлении – реперфузии. С целью поддержания окклюзии в течение 30 минут на трубку накладывали зажим. В течение эксперимента животные находились на термостатируемом операционном столе, что обеспечивало температуру тела животного в пределах $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Измерения. Артериальное давление (АД) в течение эксперимента непрерывно измеряли с помощью датчика давления (Baxter, США), соединенного с усилителем гепаринизированным катетером, введенным в аорту через общую сонную артерию, и регистрировали на персональном компьютере с помощью программного обеспечения PhysExp 2 [18]. В ходе эксперимента у животных также регистрировали электрокардиограмму (Кардиотехника-8, ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург) в трех стандартных отведениях.

Протокол экспериментов включал 5 групп животных:

1). Контролем ($n=10$) служили животные, у которых моделировался инфаркт миокарда путем окклюзии ЛКА в течение 30 минут с последующей 90-минутной реперфузией без дополнительных вмешательств. За 30 минут до коронароокклюзии осуществлялось внутривенное

введение физиологического раствора (0,9% раствор натрия хлорида в дистиллированной воде) через катетер, введенный в левую бедренную вену, в объеме 2 мл со скоростью 0,5 мл/мин шприцевым насосом (Razel, США). Общее число животных в данной группе составило 10, но в одном из экспериментов в ходе ишемии возникла персистирующая фибрилляция желудочков, приведшая к гибели животного. Поэтому для анализа размера инфаркта были использованы результаты 9 экспериментов.

2). Каптоприл 1 мг/кг ($n=9$). В данной группе моделированию инфаркта миокарда предшествовала внутривенная инфузия каптоприла в дозе 1 мг/кг (объем инфузии составлял в среднем 2 мл, скорость инфузии – 0,5 мл/мин, введение осуществлялось за 30 минут до коронароокклюзии).

3). Зофеноприл 1 мг/кг ($n=9$). В данной группе моделированию инфаркта миокарда предшествовала внутривенная инфузия зофеноприла в дозе 1 мг/кг (объем инфузии составлял в среднем 2 мл, скорость инфузии – 0,5 мл/мин, введение осуществлялось за 30 минут до коронароокклюзии).

4). Каптоприл 2,5 мг/кг ($n=9$). В данной группе моделированию инфаркта миокарда предшествовала внутривенная инфузия каптоприла в дозе 2,5 мг/кг (объем инфузии составлял в среднем 2 мл, скорость инфузии – 0,5 мл/мин, введение осуществлялось за 30 минут до коронароокклюзии).

5). Зофеноприл 2,5 мг/кг ($n=9$). В данной группе моделированию инфаркта миокарда предшествовала внутривенная инфузия зофеноприла в дозе 2,5 мг/кг (объем инфузии составлял в среднем 2 мл, скорость инфузии – 0,5 мл/мин, введение осуществлялось за 30 минут до коронароокклюзии).

Чистые субстанции каптоприла и зофеноприла были предоставлены фирмой «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ», ФРГ. Препараты растворяли в физиологическом растворе. Регистрация гемодинамических показателей (АД и ЧСС) осуществлялась в исходном состоянии (перед инфузией препаратов), через 5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут после окончания инфузии, на 20 минуте окклюзии ЛКА, а также на 10, 30, 50, 70 и 90 минутах реперфузии.

Методика определения размера анатомической зоны риска и зоны инфаркта. Оценку размеров анатомической зоны риска и зоны инфаркта производили с помощью методики «двойного окрашивания» синим Эванса и трифенилтетразолием хлоридом (ТТС) (ICN Pharm., США). По завершении реперфузии вокруг коронарной артерии вновь затягивалась лигатура и внутривенно вводилось 0,5 мл 5%-ного раствора синего Эванса. После визуализации границы между кровоснабжаемыми и ишемизированными отделами сердца быстро удаляли и разрезали в поперечном направлении на пять срезов одинаковой толщины (2 мм). Изображения базальных поверхностей пяти срезов фотографировали цифровой камерой Olympus 2020, соединенной с микрофотографическим устройством микроскопа МБС-10 (ЛОМО, Санкт-Петербург), для последующего определения площади анатомической зоны риска (Эванс-негативные участки) и неишемизированного миокарда (Эванс-позитивные участки). Расчет площадей осуще-

ствляли на компьютере с помощью программы PhotoShop 4.0. Размер зоны риска определялся отношением площадей Эванс-негативных участков к общим площадям срезов (в процентах).

Срезы сердца на 15 минут помещали в 1%-ный раствор ТТС при температуре инкубации 37°C. После инкубации с ТТС изображения базальных поверхностей срезов фотографировали повторно и на компьютере рассчитывали площади зоны инфаркта (ТТС-негативные участки, находящиеся в пределах зоны риска). Размер зоны инфаркта рассчитывался как отношение площадей ТТС-негативных участков к площадям Эванс-негативных участков (в процентах).

Анализ аритмий. Анализ частоты возникновения и тяжести ишемических желудочковых тахикардий (ЖТА) проводился в соответствии с международным соглашением Lambeth Conventions [19]. Для оценки возможного протективного действия препаратов в отношении возникающих в ходе 30 минутной ишемии желудочковых тахикардий (фибрилляции желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии) использовались следующие критерии:

1. Наличие (факт возникновения) хотя бы одного эпизода ЖТА. Показатель выражается числом животных, у которых развились соответствующие нарушения ритма;
2. Число эпизодов ЖТА в пересчете на животное;
3. Время наступления первого эпизода ЖТА;
4. Суммарная продолжительность эпизодов ЖТА у одного животного (в секундах);
5. Число животных, у которых развились персистирующие формы ФЖ, приводившие к гибели животного.

Статистическая обработка

Статистическая достоверность различий функциональных данных в каждой временной точке, а также размеры анатомической зоны риска и зоны инфаркта оценивалась с помощью программного пакета SPSS (ANOVA, тест Шеффе). Категориальные данные, в частности, частота возникновения нарушений ритма, сравнивались с помощью теста Фишера. Все функциональные данные выражались в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение». Значения $P < 0,05$ рассматривались как достоверные.

Результаты

Гемодинамические данные (Табл. 1). В ходе экспериментов в контроле наблюдалось постепенное понижение АД и ЧСС; к 90 минуте реперфузии АД снизилось на 27,8%, а ЧСС – на 8,8%. Процедура подведения лигатуры под коронарную артерию во всех экспериментах вызывала временное незначительное понижение АД.

Исходные величины АД и ЧСС достоверно не различались во всех экспериментальных группах. Внутривенное введение каптоприла и зофеноприла в дозе 1 мг/кг приводило к понижению артериального давления в среднем на 20-25% от исходной величины в течение 20-30 минут. К началу ишемии артериальное давление в группах «Каптоприл 1 мг/кг» и «Зофеноприл 1 мг/кг» стабилизировалось и не отличалось от такового в контрольной группе. Внутривенное введение каптоприла и зофеноприла в дозе 2,5 мг/кг в одинаковой степени при-

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ

	Контроль (n=10)	Каптоприл, 1 мг/кг (n=9)	Зофеноприл, 1 мг/кг (n=9)	Каптоприл, 2,5 мг/кг (n=9)	Зофеноприл, 2,5 мг/кг (n=9)
Артериальное давление, мм рт. ст.					
Исходно	115±18	121±17	118±24	125±22	122±15
10 мин.	118±12	81±18*	77±17**	60±12**	58±11**
20 мин.	105±13	92±15	82±20*	65±14**	64±16**
30 мин.	117±14	105±11	94±15	73±10**	70±11**
Ишемия 20 мин.	105±16	95±16	111±12	63±15**	72±12**
Реперфузия 30 мин.	96±10	106±15	105±11	66±18**	68±13**
Реперфузия 70 мин.	86±9	87±10	85±12	60±14**	70±13**
Реперфузия 90 мин.	83±12	89±14	87±15	67±17**	65±15**
Частота сердечных сокращений, уд./мин.					
Исходно	408±22	406±35	398±22	402±23	412±18
10 мин.	410±31	376±41	378±36	388±25	382±22
20 мин.	405±34	399±34	396±44	398±14	401±15
30 мин.	396±19	398±36	387±31	406±28	397±32
Ишемия 20 мин.	398±28	405±32	389±29	401±29	384±26
Реперфузия 30 мин.	384±30	388±27	382±38	391±32	378±33
Реперфузия 70 мин.	381±29	389±28	378±35	376±24	375±27
Реперфузия 90 мин.	372±20	385±38	375±34	369±37	370±21

* - P<0,05, ** - P<0,01 в сравнении с контролем.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИШЕМИЧЕСКИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ (ЖТА) В РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ.

	Контроль (n=10)	Каптоприл, 1 мг/кг (n=9)	Зофеноприл, 1 мг/кг (n=9)	Каптоприл, 2,5 мг/кг (n=9)	Зофеноприл, 2,5 мг/кг (n=9)
Число животных с ЖТА	9	8	9	7	4*
Число эпизодов ЖТА в пересчете на одно животное	2,0±1,1	1,7±0,7	1,9±0,8	1,7±0,8	1,2±0,8
Время наступления первого эпизода ЖТА, секунд	282±45	278±74	318±51	385±69	478±62*
Суммарная продолжительность эпизодов ЖТА, секунд	48±27	59±30	64±18	32±21	25±15*
Число животных с персистирующей фибрилляцией	1	0	0	0	0

* - P<0,05 в сравнении с контролем.

водило к снижению артериального давления на 40–45% от исходной величины, причем гипотензивный эффект сохранялся в течение всего эксперимента. Частота сердечных сокращений под действием препаратов не перенесла существенных изменений; гипотензивный эффект ингибиторов АПФ не сопровождался рефлекторной тахикардией.

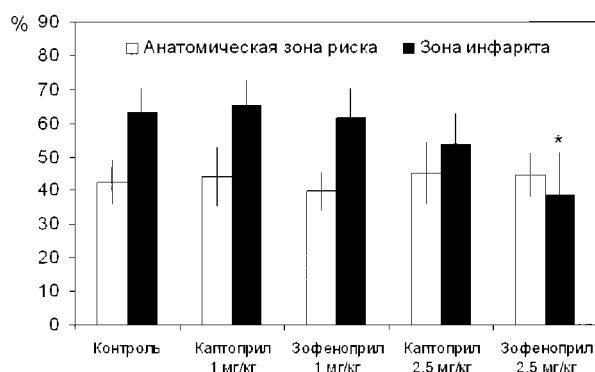
Частота возникновения и выраженность ишемических нарушений ритма (Табл. 2). В контрольной группе ишемические желудочковые тахикардии (ЖТА) возникали в 9 из 10 случаев (90%), при этом в одном случае (10%) фибрилляция желудочков носила персистирующий характер. Первый эпизод ЖТА наступал на 5 минуте ишемии (4,70±0,75 мин.), число эпизодов колебалось от 1 до 4 (среднее число эпизодов 2,0±1,1), суммарная продолжительность эпизодов ЖТА в пересчете на одно животное составляла 48±27 секунд. Обращает на себя внимание значительно мень-

шая частота возникновения ЖТА в группе «Зофеноприл 2,5 мг/кг» (44% против 90% в контроле, P<0,05). Время наступления первого эпизода ЖТА в данной группе также достоверно отличалось от контроля (7,97±1,03 мин.), что свидетельствует о повышении временного порога возникновения аритмий в результате использования зофеноприла. Число эпизодов ЖТА в группе «Зофеноприл 2,5 мг/кг» достоверно не отличалось от контроля (1,2±0,8), а суммарная продолжительность эпизодов ЖТА была меньше (25±15 секунд, P<0,05). Частота возникновения и выраженность ЖТА в группах «Каптоприл 1 мг/кг» и «Зофеноприл 1 мг/кг» не отличались от таковых в контроле. Эпизоды ЖТА в группе «Каптоприл 1 мг/кг» регистрировались в 7 из 9 экспериментов, при этом время возникновения первого эпизода ЖТА в данной группе было несколько большим, чем в контроле (6,40±0,90 мин.), хотя данное различие и не достига-

ло статистически достоверного уровня. Случаев персистирующей ФЖ в группах с введением ингибиторов АПФ зарегистрировано не было.

Размер анатомической зоны риска и зоны инфаркта (Рис. 1). Достоверных различий в величине анатомической зоны риска в пяти экспериментальных группах выявлено не было. Так, в контроле размер зоны риска составил $42,5 \pm 6,8\%$, в группе «Каптоприл 1 мг/кг» $44,2 \pm 8,6\%$, в группе «Зофеноприл 1 мг/кг» $39,8 \pm 5,7\%$, в группе «Каптоприл 2,5 мг/кг» $45,2 \pm 9,4\%$, а в группе «Зофеноприл 2,5 мг/кг» $44,8 \pm 6,6\%$ ($P > 0,1$). Отсутствие различий в размере зоны риска указывает на стандартный уровень перевязки левой коронарной артерии и равные начальные условия ишемии во всех группах животных.

При этом только введение зофеноприла в дозе 2,5 мг/кг существенно уменьшало размер инфаркта миокарда – на 38,8% в сравнении с контролем ($P < 0,05$).



Обсуждение результатов

В настоящем исследовании показана выраженная кардиопротективная эффективность ингибитора АПФ зофеноприла при его внутривенном введении в дозе 2,5 мг/кг за 30 минут до экспериментального инфаркта миокарда у крыс *in vivo*, проявляющаяся снижением размера инфаркта и уменьшением частоты возникновения ишемических тахикардий. При этом использование зофеноприла в дозе 1 мг/кг, а также каптоприла в дозах 1 и 2,5 мг/кг к значимым кардиопротективным эффектам не приводило. Следует также отметить, что введение как зофеноприла, так и каптоприла в дозах 2,5 мг/кг вызывало значительное и пролонгированное понижение артериального давления, а введение препаратов в дозе 1 мг/кг сопровождалось умеренным транзиторным гипотензивным эффектом.

Механизмы наблюдаемых кардиопротективных эффектов зофеноприла остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. Опираясь на данные литературы, можно высказать следующие предположения о механизмах инфаркт-лимитирующего и антиаритмического эффектов зофеноприла. Исторически, наиболее ранние представления о механизме уменьшения ишемического повреждения миокарда под действием ингибиторов АПФ были связаны с вызываемым этими препаратами ограничением системной рефлекторной вазоконстрикции и, следовательно, уменьшением пред- и постнагрузки на миокард [20]. До настоящего времени это положение не нашло серьезных экспериментальных подтверждений, хотя и не было опровергнуто. В наших экспериментах инфаркт-лимитирующий эффект зофеноприла

в дозе 2,5 мг/кг был ассоциирован со значительной гипотензией, что теоретически может объяснять несколько меньшую степень ишемического повреждения миокарда вследствие уменьшения постнагрузки и работы сердца. В то же время, каптоприл в дозе 2,5 мг/кг вызывал практически такую же по выраженности гипотензивную реакцию, однако это не сочеталось с кардиопротективным эффектом.

У животных с относительно развитой системой коронарных коллатералей (например, у собак), инфаркт-лимитирующий эффект ингибиторов АПФ может быть опосредован улучшением коллатерального кровоснабжения ишемизированных отделов сердца за счет коронародилатации [20]. Тем не менее, это объяснение представляется маловероятным при трактовке результатов экспериментов, выполненных на животных со слабым коллатеральным кровоснабжением сердца, например, крыс.

Для некоторых ингибиторов АПФ (каптоприл, спираприл) была продемонстрирована способность усиливать инфаркт-лимитирующий эффект ишемического preconditionирования миокарда [21, 22]. Механизм такой потенциации может заключаться в замедлении деградации брадикинина, наступающей под действием ингибиторов АПФ, и повышении миокардиального содержания брадикинина с последующей стимуляцией соответствующих рецепторов и активацией внутриклеточного сигнального каскада. Доказательством этой точки зрения является то, что потенцирующий эффект каптоприла в отношении однократного 2-минутного preconditionирующего эпизода ишемии у кроликов устранялся введением блокатора B_2 -рецепторов к брадикинину (НОЕ 140) [22]. Таким образом, брадикинин-зависимый кардиопротективный механизм вполне может лежать в основе наблюдаемого инфаркт-лимитирующего эффекта зофеноприла. В то же время, ограничение деградации брадикинина является универсальным свойством всех препаратов данной группы и не объясняет селективного преимущества зофеноприла перед остальными ингибиторами АПФ.

Одной из отличительных особенностей зофеноприла является присутствие в его химической структуре сульфгидрильной группировки. Согласно мнению ряда исследователей, именно наличие SH-группы обеспечивает кардиопротективные свойства ингибиторов АПФ, в первую очередь, за счет антиоксидантного эффекта, присущего этим препаратам (например, каптоприлу) [23]. Антиоксидантный эффект SH-содержащих ингибиторов АПФ может проявляться предотвращением оксидативного повреждения белковых молекул [10]. И все же в наших экспериментах SH-содержащий каптоприл не обеспечивал достоверного уменьшения размера инфаркта и снижения частоты возникновения аритмий. Следовательно, возможный механизм защиты миокарда от ишемического повреждения под действием зофеноприла следует искать в различных химических, физико-химических и фармакодинамических свойствах этих двух препаратов. В последнее время все большее распространение получает деление ингибиторов АПФ на препараты с преимущественным действием на сывороточный АПФ и препараты с преимущественным действием на тканевый АПФ [24]. В этом смысле каптоприл является типичным представителем ингибиторов

сывороточного АПФ, а липофильный зофеноприл – ингибиторов тканевого АПФ. Более того, показано, что зофеноприл обладает повышенным аффинитетом к миокардиальной ткани [7]. Этот факт в совокупности с наличием сульфгидрильной группы в молекуле зофеноприла может объяснять значительно большую кардиопротективную эффективность зофеноприла.

Механизм антиаритмического эффекта зофеноприла, помимо прямой корреляции с инфаркт-лимитирующим действием, может заключаться в ограничении образования ангиотензина II в миокарде. Показано, что ангиотензин II может иметь проаритмический эффект, по-видимому, за счет усиления высвобождения норадреналина из миокардиальных симпатических нервных терминалей [25]. В связи с этим, уменьшение миокардиальной концентрации ангиотензина II и норадреналина под действием зофеноприла может лежать в основе наблюдаемого антиаритмического эффекта.

Заключение

Внутривенное введение зофеноприла в дозе 2,5 мг/кг за 30 минут до коронароокклюзии оказывает выраженное противоишемическое действие, проявляющееся ограничением размера инфаркта миокарда и уменьшением частоты возникновения ишемических желудочковых тахикардий у крыс. Полученные данные необходимо с осторожностью экстраполировать на клиническую практику, однако они могут быть основанием для проведения клинических исследований.

Литература

1. Pfeffer J. M., Pfeffer M. A., Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985;57:84–95.
2. Pinto Y. M., van Wijngaarden J., van Gilst W. H. et al. The effects of short- and long-term treatment with an ACE inhibitor in rats with myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* (Suppl. 1) 1991;96:165–172.
3. Pfeffer M. A., Pfeffer J. M., Steinberg C. R. et al. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985;72:406–412.
4. Sweet C. S., Emmert S. E., Stabilito I. I. et al. Increased survival in rats with congestive heart failure treated with enalapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10:636–642.
5. Hartman J. C., Hullinger T. G., Wall T. M. et al. Reduction of myocardial infarct size by ramiprilat is independent of angiotensin II synthesis inhibition. *Eur J Pharmacol* 1993;234:229–236.
6. Miki T., Miura T., Shimamoto K. et al. Do angiotensin converting enzyme inhibitors limit infarct size? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:429–434.
7. Subissi A., Evangelista S., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999;17:115–133.
8. Sacco G., Bigioni M., Evangelista S. et al. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001;414:71–78.
9. Grover G. J., Sleph P. G., Dzwonczyk S. et al. Effects of different angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic isolated rat hearts: relationship between cardiac ACE inhibition and cardioprotection. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;257:919–929.
10. Liu X., Engelman R. M., Ronson J. A. et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:437–443.

11. Ferrari R., Cargnoni S., Curello C. et al. Protection of the ischemic myocardium by the converting-enzyme inhibitor zofenopril: Insight into its mechanism of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:694–704.
12. Frascarelli S., Ghelardoni S., Ronca-Testoni S. et al. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:294–299.
13. Tio A. R., de Langen C. D., de Graeff P. A. et al. The effects of oral pretreatment with zofenopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on early reperfusion and subsequent electrophysiologic stability in the pig. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:695–704.
14. Przyklenk K., Kloner R. A. Angiotensin converting enzyme inhibitors improved contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J* 1991; 121: 1319–1330.
15. Ertl G., Kloner R. F., Alexander R. W., Braunwald E. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation*. 1982; 65(1):40–48.
16. Black S. C., Driscoll E. M., Lucchensi B. R. Effect of ramipril or captopril on myocardial infarct size: assessment in canine models of ischemia with reperfusion. *Pharmacology*. 1998;57:35–46.
17. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (под ред. Фисенко В. П.). Москва, Минздрав РФ, ЗАО «ИИА «Ремедиум», 2000.
18. Королев Д. В., Егорова Е. И., Александров И. В. и др. Автоматизация физиологического эксперимента, сопровождающаяся регистрацией основных гемодинамических показателей (PhysExp 2). Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2004612138 (зарегистрировано 17.09.04).
19. Walker M. J., Curtis M. J., Hearse D. J. et al. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988;22:447–455.
20. Ertl G., Kloner R. A., Alexander R. W. et al. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1982;65:40–48.
21. Цырлин В. А., Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М. и соавт. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента спираприла на размер экспериментального инфаркта, выраженность ишемических тахикардий и ишемическую адаптацию миокарда. *Кардиология* 2002;41(12):91–95.
22. Miki T., Miura T., Ura N. Captopril potentiates the myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning through bradykinin B2 receptor activation. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1616–1622.
23. Liu X., Engelman R. M., Ronson J. A. et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:437–443.
24. Shah A. D., Arora R. R. Tissue angiotensin-converting enzyme inhibitors: are they more effective than serum angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Clin Cardiol* 2005;28:551–555.
25. Grassi G., Seravalle G., Bertinieri G. et al. Behaviour of the adrenergic cardiovascular drive in atrial fibrillation and cardiac arrhythmias. *Acta Physiol Scand* 2003;177:399–404.