

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЗОФЕНОПРИЛА И КАПТОПРИЛА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ РАННИХ ИШЕМИЧЕСКИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию,
Санкт-Петербург*

В острых экспериментах на крысах изучено влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла и каптоприла на выраженность желудочковых тахикардий, возникающих на ранней стадии острой ишемии миокарда; продемонстрирован антиаритмический эффект зофеноприла при внутривенном введении в дозе 2,5 мг/кг, проявляющийся уменьшением частоты возникновения тахикардий и их суммарной продолжительности.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, каптоприл, зофеноприл, ишемия миокарда, ишемические тахикардии.

In acute experiments on rats, the effect was studied of Zofenopril and Captopril, angiotensin-converting enzyme inhibitors, on the severity of ventricular tachyarrhythmias occurred at early stages of myocardial infarction. Antiarrhythmic effect of intravenous infusion of Zofenopril in a dose of 2.5 mg/kg was shown that manifested in decreased frequency of episodes of tachyarrhythmia and of their total duration.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, Captopril, Zofenopril, myocardial ischemia, ischemic tachyarrhythmias

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из наиболее распространенных причин летальности в развитых странах мира [10]. В подавляющем большинстве случаев к наступлению ВСС приводят персистирующие желудочковые тахикардии (ЖТА), развивающиеся в результате ишемии миокарда [9]. В настоящее время в терапии пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, важное место занимают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [13]. В клинических исследованиях доказана способность иАПФ уменьшать смертность от ВСС и снижать частоту возникновения ЖТА у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью [5, 8], однако вопрос о наличии антиаритмических эффектов иАПФ в условиях острой ишемии миокарда практически не изучен.

Данные экспериментальных исследований, касающихся влияния иАПФ на выраженность ЖТА в 1а фазе ишемического аритмогенеза (2-0 минут после наступления ишемии), весьма противоречивы. В частности, внутривенное введение крысам каптоприла в дозе 3 мг/кг приводило к снижению частоты возникновения фибрилляции желудочков (ФЖ) и смертности, вызванной персистирующей ФЖ [14].

Сходный эффект каптоприла, проявляющийся повышением порога возникновения ФЖ и уменьшением числа эпизодов ФЖ и желудочковой тахикардии (ЖТ), был продемонстрирован в экспериментах В.Зhu и соавт. [20] на крысах, которым в течение 10 недель перед моделированием инфаркта миокарда с питьевой водой давали препарат в дозе 40 мг/кг в день. В то же время J.Lynch и соавт. [12] на модели инфаркта миокарда у собак не получили снижения частоты возникновения персисти-

рующих ЖТА под действием каптоприла. Хотя E.Gilat и соавт. [6] на модели изолированного сердца морской свинки были получены данные о способности высоких доз эналаприлата (50 мг/л) вызывать увеличение продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов, антиаритмических эффектов в виде повышения порога возникновения ФЖ и подавления инициации ЖТ в этих экспериментах не наблюдалось. Таким образом, вопрос о наличии и возможных механизмах антиаритмического эффекта иАПФ в условиях острой ишемии миокарда остается открытым.

Целью настоящего исследования являлось изучение возможного антиаритмического эффекта иАПФ зофеноприла и каптоприла в отношении ранних ишемических ЖТА при экспериментальном коронароокклюзионном инфаркте миокарда у крыс *in vivo* в сравнении с эффективностью ишемического preconditionирования (ИПК), обладающего выраженной противояритмической активностью [1].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на 38 крысах-самцах линии Wistar массой 250-300 г под нембуталовой анестезией (60 мг/кг нембутала внутривенно) при искусственной вентиляции легких через трахеостому (частота дыхания - 50 в 1 мин., дыхательный объем - 3 мл/100 г массы тела). Доступ к сердцу осуществлялся путем торакотомии в четвертом межреберье слева. Под общий ствол левой коронарной артерии (ЛКА) с помощью атравматической иглы (6-0) подводилась полипропиленовая лигатура. Для моделирования ишемии-реперфузии формировался окклюдер.

Регистрируемые параметры

Артериальное давление (АД) в течение эксперимента измерялось датчиком давления (Baxter, США) через катетер, введенный в аорту через общую сонную артерию, и регистрировалось на компьютере с помощью программного обеспечения PhysExp 2.0. По кривой АД программным методом производился расчет частоты сердечных сокращений (ЧСС). В ходе экспериментов осуществлялась непрерывная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в стандартных отведениях (Кардиотехника-ЭКГ-8, ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург). Для съема ЭКГ использовались подкожные игольчатые электроды диаметром 1 мм и длиной ~ 20 мм.

Протокол эксперимента

Животные были разделены на следующие группы:

1. Контрольная группа (n=10). В данной группе, как и во всех последующих, осуществлялась 30-минутная окклюзия ЛКА с последующей 90-минутной реперфузией. За 30 мин. до ишемии внутривенно вводился 1 мл физиологического раствора;
2. Каптоприл (n=9). За 30 мин. до ишемии в течение 5 мин. осуществлялась внутривенная инфузия каптоприла в дозе 2,5 мг/кг и объеме 1 мл;
3. Зофеноприл (n=9). За 30 мин. до ишемии в течение 5 мин. осуществлялась внутривенная инфузия зофеноприла в дозе 2,5 мг/кг и объеме 1 мл;
4. Ишемическое прекардионирование (n=10). Перед 30-минутной окклюзией ЛКА выполнялось три эпизода 5-минутной ишемии, разделенных 5-минутными эпизодами реперфузии.

Оценка размера инфаркта

Размеры зоны инфаркта и зоны ишемии оценивались по окончании 90-минутной реперфузии дифференциальным индикаторным методом, основанным на раздельном окрашивании зоны ишемии синим Эванса, а зоны инфаркта - трифенилтетразолием хлоридом [2].

Анализ аритмий

Частота возникновения и выраженность ишемических ЖТА оценивались в соответствии с международным соглашением Lambeth Conventions [18], представляющем собой инструкции по трактовке и учету различных экспериментально индуцированных нарушений ритма. Для удобства представления данных и обработки результатов возникающие в ходе ишемии эпизоды ФЖ и ЖТ объединялись под общим названием ЖТА. Для оценки антиаритмического действия иАПФ и ИПК использовались следующие критерии:

1. Наличие (факт возникновения) хотя бы одного эпизода ЖТА;
2. Число эпизодов ЖТА в пересчете на одно животное (из числа имеющих эти нарушения ритма);
3. Время наступления первого эпизода ЖТА (в секундах);
4. Суммарная продолжительность эпизодов ЖТА в пересчете на одно животное (в секундах);
5. Число животных, у которых развивались персистирующие формы ЖТА, приводившие к гибели животного.

Статистическая обработка

Статистическая достоверность различий гемодинамических параметров в каждой временной точке, а также размеры зон ишемии и инфаркта оценивались с по-

мощью программного пакета SPSS (ANOVA, тест Шеффе). Категориальные данные, в частности, частота возникновения ЖТА, сравнивались с помощью теста Фишера. Все функциональные данные выражались в виде «среднее $\pm$ стандартное отклонение». Значения P менее чем 0,05 рассматривались как достоверные.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Гемодинамика

В контрольной группе исходная величина АД составляла 115 ± 18 мм рт. ст., а ЧСС - 408 ± 22 уд/мин. Процедура подведения лигатуры под ЛКА во всех экспериментах вызывала временное незначительное понижение АД. Также, транзиторная гипотензия отмечалась во всех группах животных в первые несколько минут после коронароокклюзии. Исходные величины АД и ЧСС достоверно не отличались в четырех экспериментальных группах. Внутривенное введение каптоприла и зофеноприла в дозе 2,5 мг/кг приводило к значительному понижению АД (на 40-45% от исходной величины), причем гипотензивный эффект сохранялся в течение всего эксперимента.

Размер зоны ишемии и зоны инфаркта

Размер зоны ишемии достоверно не отличался во всех четырех группах животных (рис. 1). При этом размер зоны инфаркта в контрольной группе составлял $63,4 \pm 7,2\%$ от размера зоны ишемии (рис. 1). Внутривенное введение каптоприла вызывало недостоверное уменьшение размера инфаркта до $53,8 \pm 8,9\%$ ($P > 0,05$). Введение зофеноприла, также как и воспроизведение ИПК, сопровождалось значительным уменьшением размера инфаркта ($38,8 \pm 12,6$ и $15,2 \pm 3,2\%$, $P < 0,05$ и $P < 0,01$ в сравнении с контролем, соответственно).

Желудочковые тахикардии

Репрезентативные записи ЭКГ в отведениях I-III, полученные в ходе экспериментов, представлены на рис. 2-5. Рис. 2 иллюстрирует ЭКГ в исходном состоянии, рис. 3 - выраженные ишемические изменения в виде элевации сегмента ST, развивающиеся к 6-8 минутам ишемии. На рис. 4 и 5 представлены ЖТ и ФЖ, соответственно. Данные по частоте возникновения и выраженности ишемических ЖТА суммированы в табл. 1. В контрольной группе животных ЖТА возникали в 9 из 10 случаев (90%),

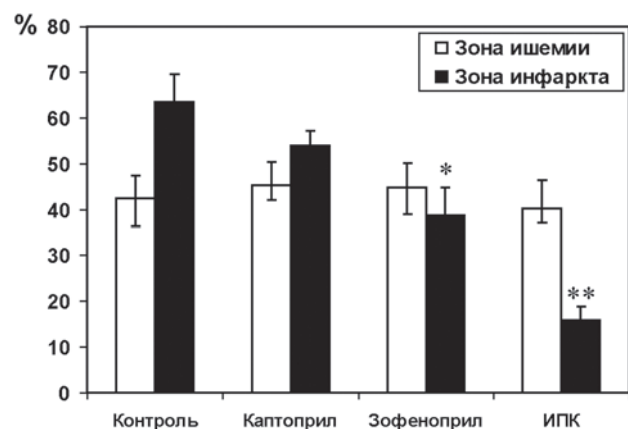


Рис. 1. Размер зоны ишемии и зоны инфаркта в различных экспериментальных группах, где ИПК - ишемическое прекардионирование, * - $P < 0,05$ в сравнении с контролем, ** - $P < 0,01$ в сравнении с контролем.

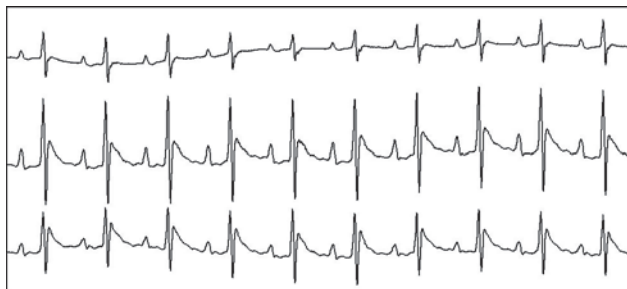


Рис. 2. Электрокардиограмма крысы в стандартных отведениях в исходном состоянии. Частота сердечных сокращений - 420 уд./мин.

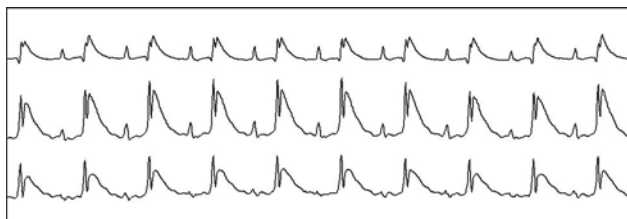


Рис. 3. Электрокардиографические признаки острой ишемии миокарда (6-8 минут после коронароокклюзии): выраженная элевация сегмента ST в I-III отведениях.

при этом в одном случае (10%) ФЖ носила персистирующий характер. Первый эпизод ЖТА наступал на 5 мин. ишемии (4 мин. 42 сек. $\pm$ 45 сек.), число эпизодов колебалось от 1 до 4 (среднее число эпизодов $2,0 \pm 1,1$), суммарная продолжительность эпизодов ЖТА в пересчете на одно животное составляла 48 ± 27 сек. В группе животных, получавших внутривенную инфузию зофеноприла, была отмечена меньшая частота возникновения ЖТА (в 4 экспериментах из 9 против 9 из 10 в контроле, $P < 0,05$). Время наступления первого эпизода ЖТА в данной группе также достоверно отличалось от контроля (7 мин. 58 сек. $\pm$ 62 сек.), что свидетельствует о повышении временного порога возникновения ЖТА. Число эпизодов ЖТА в группе с введением зофеноприла достоверно не отличалось от контроля ($1,2 \pm 0,8$), а суммарная продолжительность ЖТА была меньше, чем в контроле (25 ± 15 сек., $P < 0,05$). Характеристики частоты возникновения и выраженности ЖТА в группе с введением каптоприла не отличались от таковых в контроле (табл. 1). Эпизоды ЖТА регистрировались в 7 из 9 экспериментов группы с вве-

дением каптоприла, при этом время возникновения первого эпизода ЖТА в данной группе было несколько большим, чем в контроле (6 мин. 25 сек. $\pm$ 69 сек.), хотя данное различие и не достигало статистически достоверного уровня. ИПК приводило к практически полному предотвращению ЖТА. В данной группе единичный эпизод ЖТА был зарегистрирован лишь у 1 животного из 10.

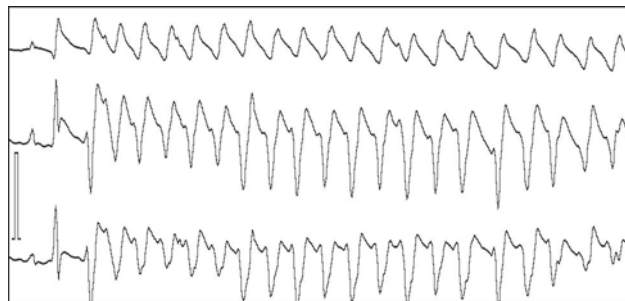


Рис. 4. Инициация эпизода полиморфной желудочковой тахикардии. Частота сердечных сокращений ~ 800 уд./мин.

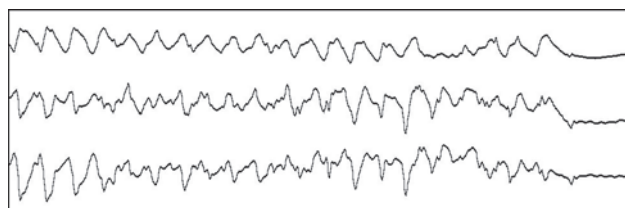


Рис. 5. Фибрилляция желудочков с исходом в полную асистию.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данное исследование показало, что иАПФ зофеноприл в дозе 2,5 мг/кг обладает достоверным антиаритмическим эффектом, проявляющимся уменьшением частоты возникновения и суммарной продолжительности ЖТА в раннем ишемическом периоде. В отличие от зофеноприла, использование той же дозировки каптоприла не сопровождалось антиаритмическим эффектом. При этом антиаритмический эффект зофеноприла уступал по выраженности аналогичному эффекту ишемического preconditionирования, которое практически полностью предотвращало развитие ишемических ЖТА.

Согласно данным литературы, важнейшим механизмом ишемического аритмогенеза в 1а фазе является феномен re-entry, который может провоцировать возникновение желудочковых экстрасистол, запускающих в дальнейшем эпизоды ЖТ, с высокой вероятностью трансформирующиеся в персистирующую ФЖ [11]. В то же время необходимо отметить, что пути развития ранних ишемических ЖТА изучены недостаточно и могут, по мнению некоторых авторов, включать такие механизмы, как триггерная активность и патологический автоматизм [3].

Наличие антиаритмического эффекта различных иАПФ,

Характеристики ишемических желудочковых тахиаритмий в различных экспериментальных группах.

	Контроль (n=10)	Каптоприл, 2,5 мг/кг (n=9)	Зофеноприл, 2,5 мг/кг (n=9)	ИПК (n=10)
Число животных с ЖТА	9	7	4*	1*
Число эпизодов ЖТА в пересчете на одно животное	$2,0 \pm 1,1$	$1,7 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,8$	1
Время наступления первого эпизода ЖТА, секунд	282 ± 45	385 ± 69	$478 \pm 62^*$	466
Суммарная продолжительность эпизодов ЖТА, секунд	48 ± 27	32 ± 21	$25 \pm 15^*$	5

где, ЖТА - желудочковые тахиаритмии, ИПК - ишемическое preconditionирование,
* - $P < 0,05$ в сравнении с контролем.

показанное ранее в ряде экспериментальных исследований [14, 19, 20] и подтвержденное в настоящей работе, требует дальнейшего изучения влияния иАПФ на механизмы ишемического аритмогенеза. В настоящее время имеются две основные гипотезы, объясняющие возможные пути ослабления ишемических аритмий под действием иАПФ. Одна из них предполагает, что антиаритмический эффект иАПФ реализуется за счет прямого влияния этой группы препаратов на электрофизиологические свойства мембран рабочих кардиомиоцитов и клеток проводящей системы сердца [6]. Другая гипотеза основана на том, что иАПФ подавляют развитие ишемических аритмий за счет непрямого влияния на механизмы аритмогенеза, а именно, ослабления адренергических влияний на сердце, повышения концентрации K^+ в плазме крови, а также уменьшения образования ангиотензина II и замедления деградации брадикинина.

В числе ранее отмеченных прямых электрофизиологических эффектов иАПФ можно указать следующие важнейшие изменения: повышение межклеточной проводимости и скорости проведения, уменьшение пространственной гетерогенности по реполяризации желудочков [19] и увеличение продолжительности потенциала действия (ПД) [6]. Последний эффект является общим для иАПФ и 3 класса антиаритмических средств, например, амиодарона и бретилия. Однако, по мнению E. Gilat и соавт. [6], сравнительно слабая способность иАПФ к увеличению продолжительности ПД проявляется лишь на уровне отдельной клетки, но не приводит к возникновению значимого антифибрилляторного эффекта на уровне целого сердца.

Таким образом, более вероятным объяснением антиаритмического эффекта иАПФ могут служить вызываемые препаратами этой группы изменения активности нейрогуморальных систем, оказывающие опосредованное влияние на механизмы аритмогенеза. В данном контексте весьма важное значение принадлежит концепции ангиотензин-брадикининовой аритмомодулирующей оси, предложенной M. Curtis и соавт. в 1993 году [4]. Известно, что ангиотензин II может иметь проаритмический эффект за счет усиления высвобождения норадреналина из миокардиальных симпатических нервных терминалей [7], а также интенсификации поступления Ca^{2+} в клетку через медленные кальциевые каналы L-типа. С другой стороны, ингибирование АПФ приводит к замед-

лению деградации брадикинина, представляющего собой важное противоаритмическое вещество эндогенного происхождения [15]. Антиаритмический эффект брадикинина обеспечивается посредством ограничения выхода K^+ из клетки и поддержания продолжительности ПД на нормальном уровне, а также стимуляции продукции других эндогенных антиаритмических субстанций, таких как оксид азота и простаглицлин [15]. Наконец, накопление в миокарде брадикинина приводит к активации B_1 рецепторов и внутриклеточных протеинкиназ с последующей индукцией кардиопротективного ответа, сходного с ишемическим прекодиционированием миокарда [1].

Однако, все вышеперечисленные предполагаемые механизмы антиаритмического эффекта иАПФ в условиях острой ишемии не объясняют селективного преимущества зофеноприла над каптоприлом, наблюдавшегося в наших экспериментах. По-видимому, причину большей антиишемической эффективности зофеноприла по сравнению с каптоприлом следует искать в различных химических, физико-химических и фармакодинамических свойствах этих двух препаратов. В последнее время все большее распространение получает деление иАПФ на препараты с преимущественным действием на сывороточный АПФ и препараты с преимущественным действием на тканевой АПФ [16]. 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 [17], что может объяснять значительно большую кардиопротективную эффективность зофеноприла.

ВЫВОДЫ

1. Внутривенное введение зофеноприла в дозе 2,5 мг/кг за 30 минут до коронароокклюзии приводит к уменьшению частоты возникновения ранних ишемических желудочковых тахикардий и уменьшению размера инфаркта; ишемическое прекодиционирование обеспечивает более выраженный антиаритмический эффект, проявляющийся практически полным предотвращением тахикардий.
2. Внутривенное введение каптоприла в той же дозе, что и зофеноприла, не приводит к значимому уменьшению размера инфаркта и частоты возникновения ишемических желудочковых тахикардий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., Галагудза М.М. Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения (обзор литературы) // Росс. физиол. журнал им. И.М.Сеченова. - 2001. - Т. 87. - С. 688-705.
2. Шляхто Е.В., Галагудза М.М., Сыренский А.В., Нифонтов Е.М. Кардиопротективные эффекты феномена ишемического посткондиционирования миокарда // Кардиология. - 2005. - Т. 45. - С. 44-48.
3. Cascio W.E. Myocardial ischemia: what factors determine arrhythmogenesis? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2001. - Vol. 12. - P. 726-729.
4. Curtis M.J., Pugsley M.K., Walker M.J.A. Endogenous chemical mediators of ventricular arrhythmias in ischaemic heart disease // Cardiovasc. Res. - 1993. - Vol. 27. - P. 703-719.
5. Fonarow G.C., Chelmsky-Fallick C., Stevenson L.W. et al. Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: the Hy-C trial // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 842-850.
6. Gilat E., Girouard S.D., Pastore J.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition produces electrophysiologic but not antiarrhythmic effects in the intact heart // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1998. - Vol. 31. - P. 734-740.
7. Grassi G., Seravalle G., Bertinieri G., Mancia G. Behaviour of the adrenergic cardiovascular drive in atrial fibrillation and cardiac arrhythmias // Acta Physiol. Scand. - 2003. - Vol. 177. - P. 399-404.

8. Hattori Y., Atsushi S., Hiroaki F., Toyama J. Effects of cilazapril on ventricular arrhythmia in patients with congestive heart failure // Clin. Ther. - 1997. - Vol. 19. - P. 481-486.
9. Huikuri H.V., Castellanos A., Myerburg R.J. Sudden death due to cardiac arrhythmias // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 1473-1482.
10. Janse M.J. A brief history of sudden cardiac death and its therapy // Pharmacol. Therap. - 2003. - Vol. 100. - P. 89-99.
11. Janse M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction // Physiol. Rev. - 1989. - Vol. 69. - P. 1049-1169.
12. Lynch J., Stump G.L., Wallace A.A. et al. 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. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 34. - P. 876-884.
13. O'Keefe J.H., Wetzel M., Moe R.R. et al. Should an angiotensin-converting enzyme inhibitor be standard therapy for patients with atherosclerotic disease? // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 37. - P. 1-8.
14. Ozer M.K., Sahna E., Birincioglu M., Acet A. Effects of captopril and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and necrosis in rats // Pharmacol. Res. - 2002. - Vol. 45. - P. 112-119.
15. Parratt J. Endogenous myocardial protective (antiarrhythmic) substances // Cardiovasc. Res. - 1993. - Vol. 27. - P. 693-702.
16. Shah A.D., Arora R.R. Tissue angiotensin-converting enzyme inhibitors: are they more effective than serum angiotensin-converting enzyme inhibitors? // Clin. Cardiol. - 2005. - Vol. 28. - P. 551-555.
17. Subissi A., Evangelista S., Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties // Cardiovasc. Drug Rev. - 1999. - Vol. 17. - P. 115-133.
18. 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. - Vol. 22. - P. 447-455.
19. Wang L. ACE inhibitors suppress ischemia-induced arrhythmias by reducing the spatial dispersion of ventricular repolarization // Cardiology. - 1999. - Vol. 92. - P. 106-109.
20. Zhu B., Sun Y., Sievers R.E. et al. Comparative effects of pretreatment with captopril and losartan on cardiovascular protection in a rat model of ischemia-reperfusion // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000. - Vol. 35. - P. 787-795.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЗОФЕНОПРИЛА И КАПТОПРИЛА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ РАННИХ ИШЕМИЧЕСКИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

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

С целью изучения антиаритмического эффекта ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) зофеноприла и каптоприла в отношении ранних ишемических желудочковых тахикардий (ЖТА) при инфаркте миокарда у крыс *in vivo* в сравнении с эффективностью ишемического preconditionирования (ИПК) выполнены опыты на 38 крысах-самцах. Животные были разделены на контрольную группу (n=10), где за 30 мин. до индукции ишемии внутривенно вводился физиологический раствор, группы каптоприла (n=9), зофеноприла (n=9) и ИПК (n=10), где перед окклюзией левой коронарной артерии выполнялось три эпизода 5-минутной ишемии, разделенных 5-минутными эпизодами реперфузии. В контрольной группе 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 мин. ишемии (4 мин. 42 сек. $\pm$ 45 сек.), суммарная продолжительность эпизодов ЖТА в пересчете на одно животное составляла 48 ± 27 сек. После инфузии зофеноприла ЖТА возникли в 4 экспериментах из 9, $P < 0,05$, время наступления ЖТА увеличилось до 7 мин. 58 сек. $\pm$ 62 сек., а суммарная продолжительность ЖТА снизилась до 25 ± 15 сек., $P < 0,05$. Данные полученные при введении каптоприла не отличались от таковых в контроле, ИПК приводило к практически полному предотвращению ЖТА.

INFLUENCE OF ZOFENOPRIL AND CAPTOPRIL, ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS, ON EXPRESSION OF EARLY ISCHEMIC VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS IN EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION

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

To study the antiarrhythmic effect of Zofenopril and Captopril, angiotensin-converting enzyme inhibitors, in respect of early ischemic ventricular tachyarrhythmias (VTA) in myocardial infarction in rats as compared with the effect of ischemic preconditioning (IP), the *in vivo* experiments on 38 male rats were carried out. The rats were divided into a control group (intravenous infusion of saline 30 minutes prior to ischemia induction; n=10), Captopril group (n=9), Zofenopril group (n=9), and IP group (three 5-minute episodes of ischemia discontinued by 5-minute reperfusion episodes prior to ischemia induction; n=10). In the control group, VTA occurred in 9 from 10 cases (90%), in one case of them, ventricular fibrillation persisted. The first occurrence of VTA took place at the 5th minute of ischemia (mean $4'45'' \pm 45''$), the total duration of VTA episodes were $48'' \pm 27''$ per animal. After Zofenopril infusion, VTA occurred in 4 of 9 cases ($p < 0.05$), the time to the first VTA episode increased to $7'58'' \pm 1'2''$, and a total VTA duration decreased to $25'' \pm 15''$, $p < 0.05$. The results obtained in the course of Captopril infusion did not significantly differ from those in the control group. Ischemic preconditioning resulted in a near complete prevention of VTA.