

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

脈管学 (1995.03) 35巻3号:175～180.

アンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルの虚血後再灌流時における心筋保護効果  
—灌流ラット心臓による検討—

武田寛樹、羽根田俊、岡本清貴、福澤 純、宮田節也、大崎純三、小野寺壮吉、菊池健次郎

# アンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルの虚血後再灌流時における心筋保護効果

—灌流ラット心臓による検討—

## Protective Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Captopril, on Postischemic Myocardial Damage in Perfused Rat Hearts

武田 寛樹\*      羽根田 俊\*      岡本 清貴\*      福澤 純\*  
宮田 節也\*      大崎 純三\*      小野寺壮吉\*      菊池健次郎\*

キー・ワード: Captopril, Reperfusion injury, Free radical

〔要旨〕 SH 基を有するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬カプトプリルの虚血後再灌流時における心筋保護効果について灌流 SD ラット心臓 (20分間虚血, 30分間再灌流) を用いて検討した。カプトプリル (8 $\mu$ g/ml または 80 $\mu$ g/ml) は虚血5分前から再灌流10分後まで投与し, 対照群と比較した。カプトプリルは虚血前の心機能・冠流量には影響を与えることなく, 心機能とエネルギー代謝の両面において虚血後再灌流時における心筋障害を軽減した。

### はじめに

長時間の虚血は組織障害や細胞死を招くが, ある一定時間の虚血後に再灌流を行うと, 組織障害のさらなる増強が生じることがある。この虚血後再灌流障害の機序には superoxide に代表される活性酸素・free radical が強く関与していると考えられている<sup>1)</sup>。特に心臓においては急性心筋梗塞時に行われる冠動脈血栓溶解療法 (PTCR) や経皮的冠動脈形成術 (PTCA) により虚血再灌流障害が生じることが臨床的にも確認されている<sup>1, 2)</sup>。今日, 降圧薬や血管拡張薬として臨床的に広く使用されているアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬であるカプトプリルは, その構造上 sulfhydryl (SH) 基を有している。そのため, カプトプリルは ACE 阻害作用に加えて “free radical scavenger” として虚血後再灌流時に心筋保護効果を発揮する可能性があり研究されている<sup>3-5)</sup>。

カプトプリルが虚血後再灌流時の心機能の回復や不整脈発生の予防に効果を示したとの報告はいくつかある

が, 心筋エネルギー代謝をも含めた検討は十分にはなされていない。そこで, 本研究では摘出ラット心臓を用いて虚血後再灌流時におけるカプトプリルの心筋保護効果について, 心機能および心筋エネルギー代謝の両面から検討した。

### 対象および方法

体重 300 g 前後の雄性 Sprague-Dawley ラット (n=58) から心臓を摘出し, 迅速に灌流装置に取り付けた。灌流液として 11 mM glucose を含む Krebs-Henseleit bicarbonate buffer (37°C) を 95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub> の混合ガスで平衡にして用いた。心臓をはじめに Langendorff 法にて灌流し, その後に肺動脈および左心房へのカニューレを施行した。10分間の Langendorff 法による灌流の後, 左房圧 (前負荷) を 9 mmHg に, 大動脈弁上にかかる静水圧 (後負荷) を 60 mmHg に設定した working heart 法<sup>6)</sup> に切り換えた。15分間の灌流 (虚血前) の後に, 後負荷を取り除いて global ischemia (虚血) を作製した<sup>7)</sup>。20分間の虚血の後, 後負荷を再び 60 mmHg に戻すことによって再灌流を30分間行った (再灌流)。カプトプリル投与群では灌流液を虚血5分前よ

\* 旭川医科大学医学部第一内科学教室

1994年6月20日受付

1994年9月26日受理

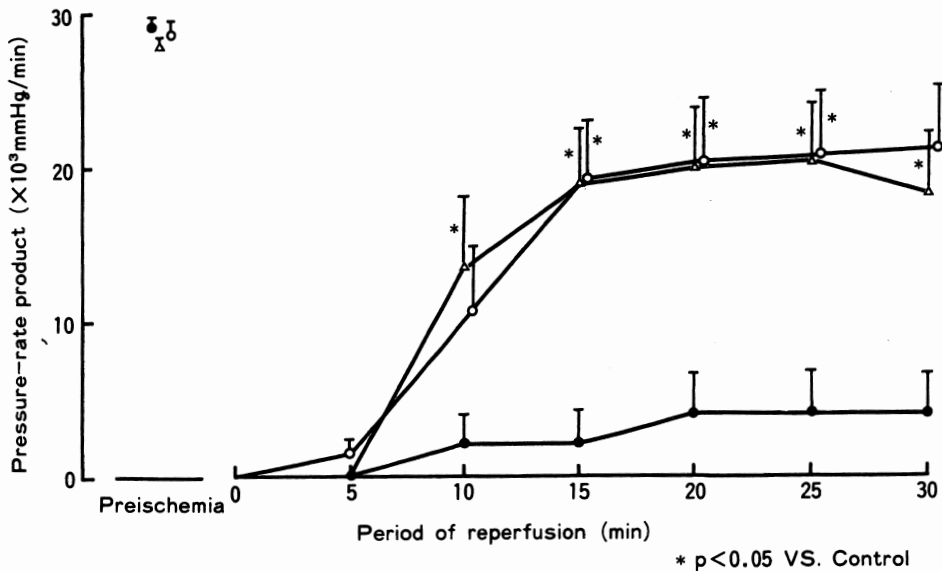


図1 虚血後再灌流時における pressure-rate product の時間経過 (データは mean±SE を示す)  
 ●: Control △: Cap. 8 μg/ml ○: Cap. 80 μg/ml, \* p<0.05 VS control

りカプトプリルを含む (8 または 80 μg/ml) ものに切り換え、虚血後再灌流10分後に再びカプトプリルを含まない灌流液に戻した。灌流実験中、aortic pressure および心拍数を日本光電社製 RJG-4124, MPU-0.5A にて連続記録し、peak aortic pressure および心拍数より pressure-rate product を求めた。また、冠流量は肺動脈カニューレより流出する流量とした。これら pressure-rate product と冠流量を心機能評価の指標とした。虚血前、虚血20分後および虚血後再灌流30分の時点で心臓を液体窒素で冷却しておいたクランプでただちに凍結固定した。この心筋サンプルを液体窒素下で微細粉末とし、6%過塩素酸にて組織抽出液を作製した。この抽出液を遠心分離して得られた上清を用い、酵素法<sup>8)</sup>にて心筋組織 adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP), creatine phosphate (CrP) および lactate 含量を測定した。さらに、これらの値から total adenine nucleotide (ATP+ADP+AMP) および energy charge potential ( $\{ATP+ADP/2\}/\{ATP+ADP+AMP\}$ )<sup>9)</sup> を計算した。これらの高エネルギーリン酸化合物を心筋エネルギー代謝の評価に用いた。結果はすべて平均値±標準誤差で示し、統計処理には Student's *t*-test を用い、*p*<0.05 をもって有意差ありとした。

## 結果

### 1. 心機能に及ぼす効果

#### 1) pressure-rate product に及ぼす効果

pressure-rate product は対照 (カプトプリル非投与) 群では虚血前  $29.2 \pm 0.5 \times 10^3$  mmHg/min であったが、虚

血開始後5分以内に心拍動は停止し pressure-rate product は0となった。再灌流により pressure-rate product は図1に示すように徐々に回復したが、再灌流30分後の時点では  $4.0 \pm 2.6 \times 10^3$  mmHg/min と虚血前の14%のレベルまでの回復にとどまった。一方、カプトプリル投与群の虚血前の pressure-rate product は 8 μg/ml 投与群では  $27.4 \pm 0.4$  から  $27.9 \pm 0.5 \times 10^3$  mmHg/min へ、80 μg/ml 投与群では  $29.2 \pm 0.7$  から  $28.7 \pm 0.9 \times 10^3$  mmHg/min へと有意な変化を認めず、かつこれらの値は対照群と差を認めなかった。一方、再灌流による回復は図1に示すように対照群に比べてカプトプリル投与群が迅速かつ有意 (*p*<0.05) に良好であり、8 μg/ml および 80 μg/ml の再灌流30分後の pressure-rate product はそれぞれ  $18.2 \pm 3.9 \times 10^3$  mmHg/min,  $21.0 \pm 4.0 \times 10^3$  mmHg/min であり、虚血前のおのおの65%, 73%にまで回復した。なお、カプトプリル 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与の両群間には有意な差異は認められなかった。

#### 2) 冠流量に及ぼす効果

対照群での冠流量は虚血前  $16.8 \pm 0.5$  ml/min であったが、虚血開始後ただちに冠流量は 0 ml/min となり、再灌流後の回復も再灌流30分後で  $7.0 \pm 1.0$  ml/min と虚血前の42%にとどまった (図2)。一方、カプトプリル投与群では薬剤投与前後の冠流量は、8 μg/ml 投与群で  $16.4 \pm 0.5$  から  $18.1 \pm 0.6$  ml/min へ、80 μg/ml 投与群で  $16.0 \pm 0.5$  から  $16.9 \pm 0.6$  ml/min へと僅少ではあるが有意 (おのおの *p*<0.02) に増加したが、投与後の値は対照群と有意差を認めなかった。次いで、カプトプリル投与群の虚血後再灌流時の冠流量の回復を対照群と対比す

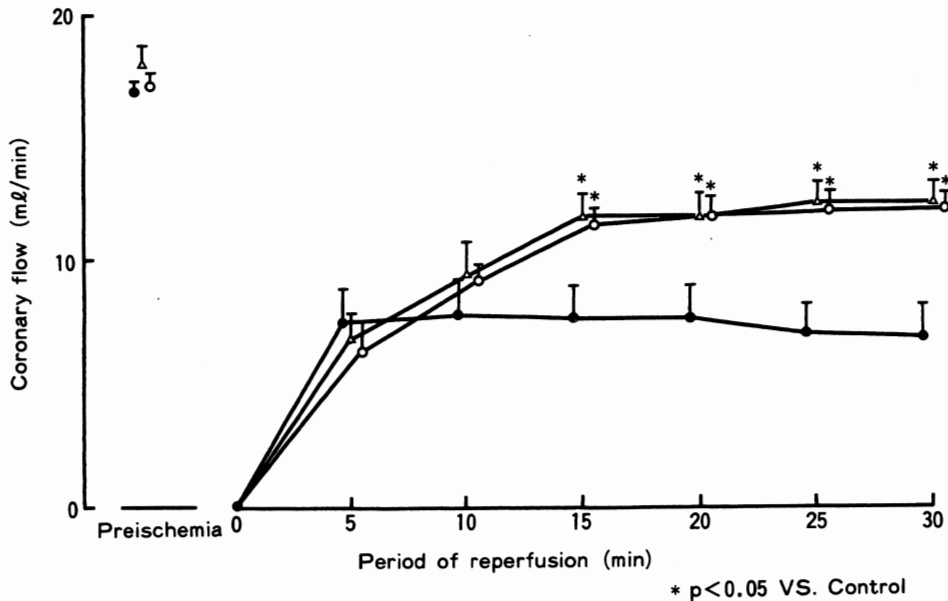


図2 虚血後再灌流時における冠流量の時間経過 (データは mean±SE を示す)

● : Control △ : Cap. 8 μg/ml ○ : Cap. 80 μg/ml, \* p<0.05 VS control

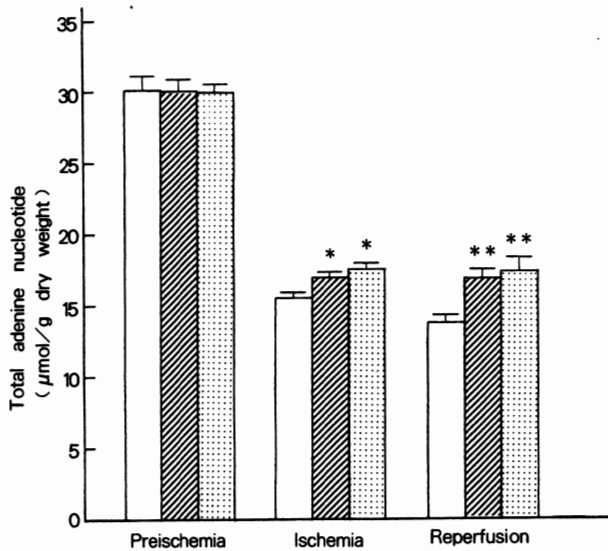


図3 虚血前, 虚血および虚血後再灌流時における心筋組織 Total adenine nucleotide (データは mean±SE を示す)

□ : Control ▨ : Cap. 8 μg/ml ▤ : Cap. 80 μg/ml

\* p<0.05 VS control \*\* p<0.02 VS control

表1 虚血前, 虚血および虚血後再灌流時における心筋組織 ATP, ADP, AMP, CrP および lactate 含量 (データは mean±SE を示す)

		control	cap. 8 μg/ml	cap. 80 μg/ml	
		( μmol/g dry weight )			
		(n=7)	(n=6)	(n=7)	
Preischemia(15min)	ATP	22.3±0.8	21.7±1.0	22.1±0.6	
	ADP	6.3±0.2	6.5±0.1	6.4±0.2	
	AMP	1.9±0.1	1.8±0.1	1.6±0.1	
	CrP	15.6±0.9	16.0±0.9	15.9±0.6	
	lactate	4.2±0.6	4.1±0.9	4.2±0.6	
		(n=6)	(n=6)	(n=6)	
Ischemia (20min)	ATP	2.7±0.3	3.5±0.4	4.4±0.4*	
	ADP	3.2±0.1	3.5±0.2	3.7±0.3	
	AMP	10.0±0.1	9.5±0.3	8.8±0.5	
	CrP	3.4±0.1	4.3±0.3*	3.9±0.1*	
		(n=7)	(n=6)	(n=6)	
Ischemia(20min) +	ATP	8.2±0.6	12.6±1.4*	12.7±0.7**	
	ADP	3.1±0.2	3.4±0.1	3.5±0.1	
	Reperfusion(30min)	AMP	2.2±0.1	1.9±0.3	1.2±0.2**
		CrP	21.0±1.3	28.8±1.4**	28.7±2.2**
		(n=7)	(n=6)	(n=6)	
		lactate	6.2±1.0	7.5±1.2	6.3±0.3

\* p<0.05 VS control \*\* p<0.02 VS control

ると図2のごとくでカプトプリル投与群のそれは早期より有意 (p<0.05) に良好であった。そして再灌流30分後の冠流量は8 μg/ml および80 μg/ml 投与群でそれぞれ12.2±0.7 ml/min, 11.8±0.7 ml/min であり虚血前のおのおの67%, 69%とほぼ同程度にまで回復した。

## 2. 心筋エネルギー代謝に及ぼす効果 (表1, 図3)

心筋組織 ATP 含量 (表1) は対照群では虚血により著明に低下し, 再灌流でやや回復するもののその程度は

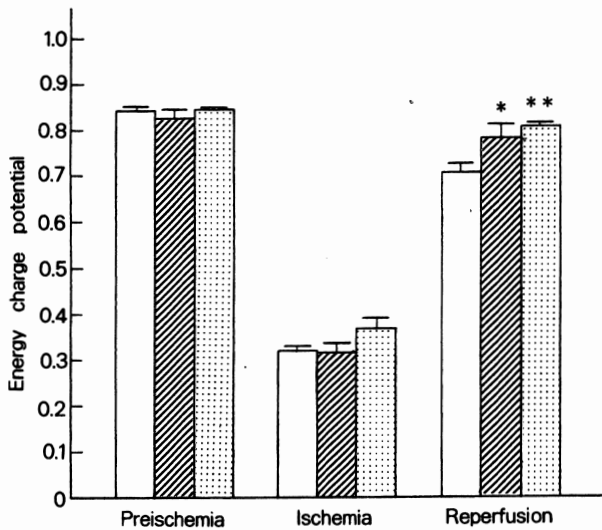


図4 虚血前、虚血および虚血後再灌流時における心筋組織 Energy charge potential (データは mean±SE を示す)

□: Control    ▨: Cap. 8 μg/ml    ▩: Cap. 80 μg/ml

\* p<0.05 VS control    \*\* p<0.02 VS control

虚血前の37%にとどまった。一方、カプトプリル投与群では 8 μg/ml 投与および 80 μg/ml 投与のいずれにおいても虚血前値は対照群と差はなく、虚血時には 8 μg/ml 投与群でやや高値の傾向を、80 μg/ml 投与群では有意 (p<0.05) な高値を示した。さらに再灌流時には 8 μg/ml 投与および 80 μg/ml 投与のいずれにおいても虚血前の58%まで回復し、その程度は対照群に比べ有意 (p<0.05 または p<0.02) に良好であった。

心筋組織 ADP 含量 (表1) は対照群、カプトプリル投与群の両群ともに虚血により低下、再灌流ではさらにわずかに低下し、これは両群間で差をみなかった。一方、心筋組織 AMP 含量 (表1) は対照群では虚血により増加し、再灌流では低下し、ほぼ虚血前のレベルまで復した。一方、カプトプリル投与群の AMP 含量は 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与のいずれにおいても対照群に比し虚血前値は有意差をみないが、虚血時のそれはやや低値を示し、再灌流時には 8 μg/ml 投与群で低値の傾向、80 μg/ml 投与群では有意 (p<0.02) な低値を示した。

心筋組織 CrP 含量 (表1) は対照群では虚血により著明に低下し、再灌流により虚血前値以上のレベルまで回復した。一方、カプトプリル投与群では 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与のいずれにおいても虚血前 CrP 値は対照群と差はないが、虚血時のそれは 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与の両群でいずれも対照群に比し有意 (おのおの p<0.05) に高値であった。さらに、再灌流時にはカプトプリル 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与群ではいずれも虚血前値以上のレベルまで同程度に回復し、しかも対照群に比し有意 (おのおの p<0.02, p<0.05) な高値を示

した。

心筋組織 lactate 含量 (表1) は対照群では虚血により著明に増加したが、再灌流で低下し、ほぼ虚血前のレベルに復した。一方、カプトプリル投与群の lactate 含量は、8 μg/ml 投与および 80 μg/ml 投与のいずれにおいても虚血前、虚血時および再灌流時で対照群と有意な差異を認めなかった。

Total adenine nucleotide (図3) は対照群で虚血前 30.1±1.1 μmol/g dry weight から虚血により 15.5±0.4 μmol/g dry weight へと低下し、再灌流では 13.9±0.5 μmol/g dry weight へとさらに低下した。一方、カプトプリル 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与群のそれは虚血前値は、おのおの 30.0±0.9, 30.0±0.5 μmol/g dry weight と対照群と差を認めないが、虚血時には本剤 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与群でおのおの 17.0±0.4, 17.6±0.4 μmol/g dry weight といずれも対照群に比し有意 (おのおの p<0.05) に高値であった。また、再灌流時の total adenine nucleotide はカプトプリル 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与群でおのおの 16.9±0.6 または 17.4±0.9 μmol/g dry weight と同程度でいずれも対照群に比し有意 (おのおの p<0.02) に高値であった。

Energy charge potential (図4) は対照群では虚血前 0.85±0.01 から虚血により 0.32±0.01 へと著明に低下し、再灌流により 0.70±0.02 へと虚血前値の82%のレベルまで回復した。一方、カプトプリル 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与群の energy charge potential は虚血前おのおの 0.83±0.01, 0.84±0.00 と対照群と差を認めなかったが、虚血時には 80 μg/ml 投与群で 0.37±0.01 と対照群に比べてやや高値であった。さらに再灌流時では 8 μg/ml および 80 μg/ml 投与群でおのおの 0.78±0.03 および 0.81±0.01 といずれも対照群に比し有意 (おのおの p<0.05, p<0.02) に高値であり、おのおの虚血前値の95%および96%まで回復した。なお、カプトプリル 8 μg/ml 投与、80 μg/ml 投与群間には有意な差は認められなかった。

## 考 察

ACE 阻害薬は強力な血管収縮物質であるアンジオテンシン II の産生抑制による後負荷軽減、心筋酸素需要の減少、そして冠血流量の直接的な増加といった血行動態の作用を介して虚血心筋の保護効果を発揮すると考えられている<sup>10, 11)</sup>。一方、Gilst らは摘出ラット心臓の Langendorff 灌流実験から、カプトプリルが虚血および再灌流時に心筋組織からのプリンの損失を直接作用により減少させることを報告している<sup>12)</sup>。本研究の摘出ラット心臓灌流実験でも、カプトプリルは虚血前の pressure-rate product や冠流量にほとんど影響を及ぼさずに、

再灌流後の心機能の回復を有意に改善させた。そしてこの際には ATP, CrP, total adenine nucleotide および energy charge potential といったエネルギー代謝面の回復改善効果を伴うことが明らかにされた。これらの結果は、カプトプリルがアンジオテンシン II の産生抑制による血行動態への効果とは別に直接的な心筋保護作用を有することを強く示唆している。

一般に SH 基を有する蛋白は、虚血および再灌流時に superoxide をはじめとする酸素由来の radical の攻撃を受けて酸化されやすいことが知られている<sup>13)</sup>。分子構造中に SH 基を有するカプトプリルはこれら蛋白物質に代わって活性酸素・free radical と容易に反応し、disulfide に変化し<sup>4, 14)</sup> free radical scavenger として作用すると考えられる<sup>15)</sup>。すなわち、この free radical scavenger 作用がカプトプリルの直接的な心筋保護効果発現の機序に一部関与しているものと推察される。事実、Graeff らはイヌを用いた実験で、カプトプリルが SH 基を有さない他の ACE 阻害薬に比べ虚血および再灌流時の保護作用が有意に強いことを報告した<sup>5)</sup>。また、Kramer らはラットの摘出心臓における再灌流時の free radical 産生動態を spin trap 法を用いて検討し、再灌流後3分の間に free radical 産生が最大となり、10分までにほぼ前値に復したと述べている<sup>16)</sup>。さらに、Bagchi らは同様な摘出ラット心臓の実験で、カプトプリルが再灌流時の活性酸素・free radical による脂質の過酸化反応を抑制し心筋保護作用を示すことを明らかにしている<sup>17)</sup>。すなわち、これら諸家の成績を考慮すると、本研究で示された虚血、再灌流後10分以内に投与したカプトプリルの直接的な心筋保護効果の機序に本剤の free radical scavenger 作用が一部関与している可能性が強く示唆される。

カプトプリルの直接的な心筋保護作用の他の機序としては以下のものが挙げられている。虚血再灌流時の noradrenaline 過剰放出抑制作用<sup>5)</sup>、および prostacyclin の合成促進作用<sup>5, 18)</sup> などである。本研究の成績からはカプトプリルの心筋保護効果に関わる catecholamine や prostaglandin の役割について言及することはできないが、今後この視点からの検討が必要と考えられる。

#### 結 語

ACE 阻害薬であるカプトプリルは虚血再灌流時の心筋保護効果を有すること、そしてその機序に ACE 阻害による血行動態への作用に加え、radical scavenger としての直接的な作用が関与している可能性が示唆された。

本研究の要旨は第54回日本循環器学会（1990年、福岡）にて発表した。

#### 文 献

- 1) 小林 明：虚血心筋保護。呼吸と循環，37：395～403，1989。
- 2) Nayler, W. G. and Elz, J. S. : Reperfusion injury : laboratory artifact or clinical dilemma? *Circulation*, 74 : 215～221, 1986.
- 3) Chopra, M., Scott, N., McMurray, J. et al. : Captopril : a free radical scavenger. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 27 : 396～399, 1989.
- 4) Pi, X. J. and Chen, X. : Captopril and ramipril protect against free radical injury in isolated working rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 21 : 1261～1271, 1989.
- 5) Graeff, P. A., Gilst, W. H., Wesseling, H. et al. : Concentration-dependent protection by captopril against myocardial damage during ischemia and reperfusion in a closed chest pig model. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 9 (suppl. 2) : S37～42, 1987.
- 6) Neely, J. R., Liebermeister, H., Morgan, H. E. et al. : Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am. J. Physiol.*, 212 : 804～814, 1967.
- 7) Ichihara, K. and Abiko, Y. : Effects of diltiazem and propranolol on irreversibility of ischemic cardiac function and metabolism in the isolated perfused rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 5 : 745～751, 1983.
- 8) Bergmeyer, H. U. : Method of enzymatic analysis. Academic Press, New York, p. 1464 · p. 1977 · p. 2101 · p. 2127, 1974.
- 9) Atkinson, D. E. and Walton, G. M. : Adenosine triphosphate conservation in metabolic regulation. *J. Biol. Chem.*, 242 : 3239～3241, 1967.
- 10) William, W. and Kevin, M. : Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? *Circulation*, 77 (suppl. I) : I30～39, 1988.
- 11) Przyklenk, K. and Kloner, R. : Relationships between structure and effects of ACE inhibitors : comparative effects in myocardial ischaemic/reperfusion injury. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 28 : 167～175S, 1989.
- 12) Gilst, W. H., Graeff, P. A., Langen, C. D. J. et al. : Captopril reduces purine loss and reperfusion arrhythmias in the rat heart after coronary artery occlusion. *Eur. J. Pharmacol.*, 100 : 113～117, 1984.
- 13) Guarnieri, C., Flamingni, F. and Calderera, C. M. et al. : Role of oxygen in the cellular damage induced by re-oxygenation of hypoxic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 12 : 797～808, 1980.
- 14) Miguel, A. O. : Structural relationships of angio-

- tensin converting-enzyme inhibitors to pharmacologic activity. *Circulation*, **77** (suppl. I) : I74~78, 1988.
- 15) Bruce, A. F. and James, D. C. : Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation*, **47** : 412~426, 1982.
- 16) Kramer, J. H. and Arroyo, C. M. : Alterations in post ischemic oxygen-centered radical production detected by spintrapping techniques as a function of ischemic duration. *Fed. Proc.*, **46** : 410, 1987.
- 17) Bagchi, D., Iyengar, J. Das, D. K. et al. : Enhanced prostaglandin production in the ischemic-reperfused myocardium by Captopril linked with its free radical scavenging action. *Prostaglandins leukotrienes and essential fatty acids.*, **38** : 145~150, 1989.
- 18) Gilst, W. H., Graeff, P. A., Langen, C. D. J. et al. : Reduction of reperfusion arrhythmias in the ischemic isolated rat heart by angiotensin converting enzyme inhibitors : A comparison of Captopril, Enalapril and HOE498. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **8** : 722~728, 1986.

## Protective Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Captopril, on Postischemic Myocardial Damage in Perfused Rat Hearts

Takeda, H., Haneda, T., Okamoto, K., Fukuzawa, J., Miyata, S., Osaki, J., Onodera, S. and Kikuchi, K.

First Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan

**Key Words** : Captopril, Reperfusion injury, Free radical

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are considered to be effective for the treatments of hypertension and heart failure in clinical therapy. Recently, sulfhydryl-containing ACE inhibitor, captopril is thought to have cardioprotective effects on the postischemic reperfusion as a free radical scavenger since this sulfhydryl may have the ability to scavenge cytotoxic oxygen-derived free radicals. So we examined both cardiac functions and metabolism to see whether captopril has cardioprotective effects against reperfusion injuries in perfused rat heart. Hearts were perfused by working heart technique for 15 min. Ischemia was induced for 20 min by lowering the afterload pressure. After ischemia, hearts were reperfused for 30 min by raising afterload pressure again. Captopril 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  or 80  $\mu\text{g}/\text{ml}$  was added 5 min before ischemia, and the treatment was continued until the first 10 min period of reperfusion. At the end of each experiment, the hearts were frozen with freezing clamps. They were used to determine the tissue levels of ATP, ADP, AMP, CrP and lactate by the enzymatic method, and total adenine nucleotide and energy charge potential were calculated. Both captopril 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 80  $\mu\text{g}/\text{ml}$  did not change the

pressure-rate product, the coronary flow and the tissue levels of ATP, total adenine nucleotide, energy charge potential and CrP before ischemia. By global ischemia, coronary flow immediately fell down to 0 ml/min and it resulted in cardiac arrest within 5 min and lead to the pressure-rate product to 0 mmHg/min. Both the pressure-rate product and the coronary flow were insufficiently recovered by reperfusion following 20 min ischemia. However, both captopril 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 80  $\mu\text{g}/\text{ml}$  significantly improved the degree of its recovery compared with control. The tissue levels of ATP, total adenine nucleotide, energy charge potential and CrP during reperfusion were significantly higher in both captopril 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  and 80  $\mu\text{g}/\text{ml}$  treated hearts than in the control hearts. There was no difference in the level of lactate between the control hearts and captopril-treated hearts before ischemia, during ischemia and during reperfusion. These results suggest that sulfhydryl-containing ACE inhibitor, captopril has a cardioprotective effect, at least in part, as a free radical scavenger against reperfusion injury and its mechanism can be independent of the hemodynamic action.