

## 虚血再灌流不整脈に及ぼす エダラボンの影響について

高見真代\*, 浦嶋和也\*, 西堀崇子\*  
廣谷芳彦\*, 田中一彦\*

### 要 旨

エダラボンのラット摘出心における虚血再灌流不整脈に対する抑制作用の有無を検討した。心摘出後、ランゲンドルフ法による灌流を開始し、10, 25, 50, 75, 100, 150 $\mu$ Mのエダラボンを溶解した灌流液で10分間灌流後、11分間の虚血を行い、3分間の再灌流を行った。

冠灌流量、心拍数に対するエダラボンの影響は認められず、心室細動(ventricular fibrillation: VF)発生率においてはエダラボン25, 75, 100 $\mu$ Mでcontrol群に比べ有意に減少した。しかし、各濃度間の有意差は認められなかった。Sustained VF発生率は、control群の92%に対し、エダラボン25 $\mu$ Mで50%と有意に減少した。エダラボンはラット摘出心の虚血再灌流時の不整脈に対し抑制作用を有することが示唆された。

**Key words** : エダラボン, 虚血, 再灌流, 不整脈, 活性酸素

### はじめに

心臓における再灌流障害とは、一時的な冠動脈の閉塞により虚血状態に置かれた心筋細胞へ再び酸素を含む血液が灌流すると、細胞障害の進展がかえって促進する現象として認識され、虚血再灌流不整脈も再灌流障害のひとつとして知られている。この虚血再灌流不整脈の発生原因として、フリーラジカルがCa<sup>2+</sup>過剰負荷を惹き起こしたり、

細胞内Ca<sup>2+</sup>上昇がフリーラジカルを上昇させるなど、両者が相加的に再灌流障害に関与していると考えられている<sup>1)</sup>。近年、様々なタイプのラジカルスカベンジャーや抗酸化物が再灌流障害を減少させる効果があると報告されてきたが、組織への効果が弱く、体内からの消失が速いなど臨床応用へは制限があった<sup>2)</sup>。

一方、脳保護剤であるエダラボンは、フリーラジカル( $\cdot$ OH)の捕捉およびアラキドン酸カスケードにおけるリポキシゲナーゼ経路の抑制作用を有し<sup>3,4)</sup>、①脂肪親和性、②組織への効果発現が速い、③組織濃度を維持しやすいなどの特徴があり<sup>3,5~8)</sup>、ラット摘出心を用いた虚血再灌流実験において、虚血心筋保護作用が認められたとの報告がある<sup>2)</sup>。虚血再灌流におけるフリーラジカルの重要性も考慮すると、エダラボンに虚血再灌流不整脈の予防薬としての効果が期待できると考えられた。そこで、ラット摘出心における虚血再灌流不整脈に対するエダラボンの効果について検討した。

### 対象および方法

#### A. 実験動物

Wistar ST系雄性ラット(8~9週齢)を各群12匹を用いた。

#### B. 灌流モデルの作成および実験手順(図1)

心臓灌流法は椋田ら<sup>9)</sup>の方法に従った。ラットをエーテル麻酔後、心臓を摘出し、直ちにランゲンドルフ法による冠灌流を開始した。灌流液には95%酸素+5%炭酸ガスで飽和させた37°CのKrebs-Henseleit緩衝液(mM: NaCl 118.5, NaHCO<sub>3</sub> 25, KCl 3.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.19, MgSO<sub>4</sub> 1.18, CaCl<sub>2</sub> 2.5,

\*大阪薬科大学臨床薬剤学教室

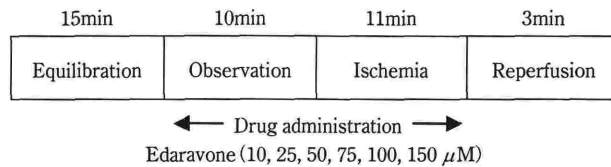


図1 Protocol of experiment

glucose 11)を用い、使用前にフィルター(0.45μM, ミリポア社)にて濾過した。2本の液槽のうち、一方の液槽には Krebs-Henseleit 緩衝液のみを、他方にはエダラボン(三菱ウェルファーマ株式会社)10, 25, 50, 75, 100, 150μM を溶解した Krebs-Henseleit 緩衝液を入れた。

摘出心をランゲンドルフ装置に装着後、左冠状動脈起始部付近の左前下行枝周囲に針付き糸をまわし、糸の両端をプラスチックチューブのオクルーダーの中へ通した。その後、心電図電極を心尖部と大動脈起始部に装着、心電計(DS-3300, フクダ電子)でモニターしながら記録計(AU-3320, フクダ電子)にて5mm/secで記録を行った。摘出心を Krebs-Henseleit 緩衝液のみで15分間灌流し、心拍数および冠灌流を一定に安定させた後、エダラボン各濃度を溶解した Krebs-Henseleit 緩衝液に切り替えて灌流を行い、10分間変化を観察した。11分間の虚血を行った後、オクルーダーによる結紮を解除し、3分間の再灌流を行った。なお、薬物を溶解しない群を control 群とした。

### C. 測定項目および解析方法

#### 1. 冠灌流量(Coronary Flow : CF)

各測定点5分ごとに25mlのメスシリンダーを用い、肺動脈から流出するCFを各測定点前1分間で測定した。

#### 2. 心拍数(Heart Rate : HR)の測定と虚血再灌流不整脈の分析

各測定点5分ごとに前1分間で測定した。ただし、再灌流時において洞調律でない灌流心では測定は行わなかった。再灌流不整脈は再灌流から灌流後3分までの心電図を連続記録し、出現した心室細動(ventricular fibrillation : VF), VF持続時間, 心室頻拍(ventricular tachycardia : VT), VT持続時間, 心室性期外収縮(premature ventricular contraction : PVC)をLambeth Conventions ガイドライン<sup>10)</sup>に従って分析した。再灌流後3分間の観察時間を過ぎてもVFが持続しているものを sustained

VFとし、VF持続時間は再灌流開始から3分の観察時間内に認められたVFの合計時間とした。

### 3. 統計

VF, VT発現頻度の検定には $\chi^2$ 検定を用いた。VF, VT持続時間において、群間の検定にはDunnett法にて解析を行い、CF, HRはunpaired Student *t* testを用いて $p < 0.05$ を有意と判定した。

## 結 果

### A. CFの変化

エダラボン投与前と比較して全濃度においてエダラボン投与によるCFの有意な減少は認められなかった。虚血時では、CFはコントロール群も含め有意に減少し、再灌流時には虚血前の値と同程度にまで増加した(表1)。

### B. HRの変化

全群でエダラボンの投与によるHRの有意な差はなく、虚血時ではコントロール群も含め、全群で結紮前と比較して有意に低下したが、各群間に有意な差は認められなかった(表2)。

### C. Sustained VF発現頻度, VF発現頻度, VT発現頻度, PVC発現頻度, VF持続時間, VT持続時間の変化

Sustained VF発現頻度については、コントロール群92%に対して、エダラボン25μMで50%と有意に減少したが、他の群では有意な差は認められなかった(図2)。

VF発現頻度については、コントロール群100%に対して、エダラボン25μMで58%, 75および100μMで67%と有意に減少した(図3)。

VT, PVC発現頻度についてはコントロール群100%に対してエダラボン投与の全群で有意な差は認められなかった(表3)。

VF持続時間, VT持続時間については、コントロール群に対してエダラボン投与の全群で有意な差は認められなかった(表3)。

表1 Changes in CF

Concentration of edaravone ( $\mu\text{M}$ )	Equilibration (min) 14~15	Observation (min)		Ischemia (min)			Reperfusion (min) 2~3
		4~5	9~10	0~1	4~5	9~10	
Control	13.7 $\pm$ 2.6	13.5 $\pm$ 2.5	13.3 $\pm$ 2.8	5.6 $\pm$ 1.8*	5.6 $\pm$ 1.5*	5.9 $\pm$ 1.5*	14.5 $\pm$ 3.3
10 $\mu\text{M}$	13.3 $\pm$ 4.1	11.8 $\pm$ 3.4	12.5 $\pm$ 3.5	7.3 $\pm$ 2.6*	7.0 $\pm$ 2.2*	7.0 $\pm$ 2.3*	17 $\pm$ 6.0
25 $\mu\text{M}$	13.2 $\pm$ 1.5	11.2 $\pm$ 1.6*	11.0 $\pm$ 1.8*	5.4 $\pm$ 1.4*	5.4 $\pm$ 1.3*	4.9 $\pm$ 1.4*	12.6 $\pm$ 3.3*
50 $\mu\text{M}$	12.7 $\pm$ 2.8	12.6 $\pm$ 2.9	12.4 $\pm$ 3.1	6.6 $\pm$ 1.7*	6.8 $\pm$ 1.4*	6.5 $\pm$ 1.5*	14.7 $\pm$ 5
75 $\mu\text{M}$	12.1 $\pm$ 2	11.0 $\pm$ 2.3	10.6 $\pm$ 2.3	5.8 $\pm$ 1.3*	5.7 $\pm$ 1.4*	5.8 $\pm$ 1.5*	11.4 $\pm$ 4.5*
100 $\mu\text{M}$	10.4 $\pm$ 2.6	10.1 $\pm$ 2.6	10 $\pm$ 2.4	6.2 $\pm$ 1.3*	6.3 $\pm$ 1.4*	6 $\pm$ 1.3*	10.5 $\pm$ 2.6
150 $\mu\text{M}$	13.2 $\pm$ 2.1	13.2 $\pm$ 2.5	12.9 $\pm$ 2.5	7.3 $\pm$ 2.3*	7.3 $\pm$ 2.2*	7.2 $\pm$ 2.3*	17 $\pm$ 4.6

(ml/min)

Values are means  $\pm$  SD.\*  $p < 0.05$ , versus equilibration 14~15 min. CF, coronary flow.

表2 Changes in HR

Concentration of edaravone ( $\mu\text{M}$ )	Equilibration (min) 14~15	Observation (min)		Ischemia (min)		
		4~5	9~10	0~1	4~5	9~10
Control	323 $\pm$ 26	319 $\pm$ 20	314 $\pm$ 26	253 $\pm$ 32*	249 $\pm$ 33*	250 $\pm$ 35*
10 $\mu\text{M}$	288 $\pm$ 37	278 $\pm$ 36	279 $\pm$ 35	244 $\pm$ 32*	233 $\pm$ 41*	218 $\pm$ 37*
25 $\mu\text{M}$	313 $\pm$ 24	293 $\pm$ 28	289 $\pm$ 39	230 $\pm$ 36*	226 $\pm$ 35*	213 $\pm$ 42*
50 $\mu\text{M}$	301 $\pm$ 34	301 $\pm$ 30	300 $\pm$ 40	250 $\pm$ 32*	241 $\pm$ 33*	235 $\pm$ 31*
75 $\mu\text{M}$	303 $\pm$ 46	292 $\pm$ 35	284 $\pm$ 48	226 $\pm$ 56*	219 $\pm$ 48*	215 $\pm$ 42*
100 $\mu\text{M}$	297 $\pm$ 47	286 $\pm$ 47	274 $\pm$ 41	240 $\pm$ 53*	224 $\pm$ 47*	201 $\pm$ 52*
150 $\mu\text{M}$	294 $\pm$ 33	291 $\pm$ 41	291 $\pm$ 37	240 $\pm$ 44*	231 $\pm$ 47*	230 $\pm$ 51*

(beats/min)

Values are means  $\pm$  SD. \*  $p < 0.05$ , versus equilibration 14~15 min.

HR, heart rate.

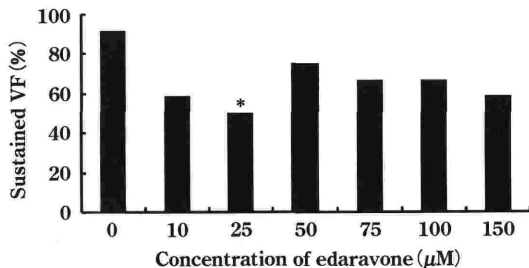


図2 Effects of edaravone on the incidence of sustained VF

\*  $p < 0.05$ , versus control.

VF, ventricular fibrillation.

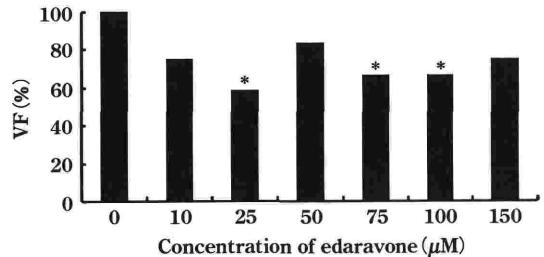


図3 Effects of edaravone on the incidence of VF

\*  $p < 0.05$ , versus control.

VF, ventricular fibrillation.

## 考 察

虚血再灌流不整脈の発生原因については、SOD, カタラーゼなどのフリーラジカルスカベンジャーが再灌流不整脈の発生を抑制するとの報告<sup>11)</sup>があり、再灌流不整脈の発生原因の一因として活性酸

素が考えられている。また、ラット摘出心を用いた再灌流実験において、電子スピン共鳴法によりラジカルを検出すると虚血再灌流後の初期にバースト状にラジカルが発生したと報告されている<sup>12)</sup>。これら活性酸素の産生源として、①心筋におけるミトコンドリアの電子伝達系、②血管内皮細胞に

表3 Variables of reperfusion-induced ventricular arrhythmias

Concentration of edaravone ( $\mu\text{M}$ )	Duration of VF (sec)	Incidence of VT (%)	Duration of VT (sec)	Incidence of PVC (%)
Control	147 $\pm$ 47	100	15 $\pm$ 10	100
10 $\mu\text{M}$	93 $\pm$ 80	100	34 $\pm$ 28	100
25 $\mu\text{M}$	81 $\pm$ 83	100	31 $\pm$ 31	100
50 $\mu\text{M}$	115 $\pm$ 60	92	26 $\pm$ 23	92
75 $\mu\text{M}$	62 $\pm$ 78	83	39 $\pm$ 27	92
100 $\mu\text{M}$	88 $\pm$ 76	92	36 $\pm$ 31	100
150 $\mu\text{M}$	108 $\pm$ 79	92	13 $\pm$ 10	92

There was no significance versus control in each study group.

Duration of VF: Values are means $\pm$ SD.

Incidence of VT: Values are means.

Duration of VT: Values are means $\pm$ SD.

Incidence of PVC: Values are means.

VF, ventricular fibrillation; VT, ventricular tachycardia; PVC, premature ventricular contraction.

おけるキサンチン-キサンチン酸化酵素とリポキシゲナーゼ系, ③活性化好中球の NADPH 酸化酵素系, ④細胞膜より遊離したアラキドン酸などの不飽和脂肪酸の代謝過程などがあり<sup>13)</sup>, ミトコンドリアは最も強力なフリーラジカルの細胞内産生源である。一方, エダラボンはアンチピリン誘導体であり, 組織障害性の強い $\cdot\text{OH}$  消去作用がある。さらに, 細胞膜より遊離したアラキドン酸の代謝経路であるリポキシゲナーゼ代謝系において, 5-, 12-, 15-リポキシゲナーゼ代謝物の産生を抑制することにより, HPETE(ハイドロペルオキシエイコサテトラエン酸), LTB<sub>4</sub>(ロイコトリエン B<sub>4</sub>)の産生を抑制すると考えられている<sup>13)</sup>。そこで, 本研究においてフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンを用いて虚血再灌流不整脈抑制効果について検討した。

本研究においてエダラボン投与により, HR に影響を及ぼさなかったことより, エダラボン自体には洞調律に対して直接的な作用はないと考えられる。Sustained VF 発現頻度において, コントロール群に比し 25 $\mu\text{M}$  で有意な低下が認められたのは, エダラボンの $\cdot\text{OH}$  消去作用により脂質過酸化が抑制されたこと, また, 最も強力なフリーラジカルの細胞内産生源であるミトコンドリアの障害が抑制された<sup>14)</sup>ためと考えられる。しかし, VF 発現頻度抑制効果や, sustained VF 発現頻度抑制効果は, 他のフリーラジカルスカベンジャーである SOD, アロプリノールなどによる虚血再灌流不整

脈抑制作用実験の報告<sup>11,15)</sup>と同様の U-shape 型を示した。虚血時には細胞内がアシドーシスになり, Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交換体を介して細胞内に蓄積した H<sup>+</sup>を細胞外へ排出し, 細胞外 Na<sup>+</sup>が細胞内に入ることにより細胞内 Na<sup>+</sup>濃度の上昇が起こる。また, 虚血による ATP 欠乏のために Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase が阻害された場合には, 細胞内 Na<sup>+</sup>濃度の上昇に伴って形質膜を介する Na<sup>+</sup>濃度勾配が逆転され, 逆転した Na<sup>+</sup>濃度勾配エネルギーを用いて急速な Ca<sup>2+</sup>流入が起こると考えられる<sup>12)</sup>。さらに再灌流時にフリーラジカルが産生され, Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交換体の活性増強を介して急速な Ca<sup>2+</sup>流入が起こると考えられている。フリーラジカル( $\cdot\text{O}_2^-$ , H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)が Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交換体活性を増強させ, この増加が SOD で $\cdot\text{O}_2^-$ をスカベンジした場合でも, カタラーゼで H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>をスカベンジした場合でも抑制できること, そして, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>自身に Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交換体活性を増強させる作用がないことから, Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交換体活性増強には $\cdot\text{O}_2^-$ と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>が共存していることが必要と考えられている<sup>16)</sup>。一方, エダラボンには, ラット摘出心において $\cdot\text{O}_2^-$ , H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 消去作用はなく Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交換体活性抑制作用は弱く, 急激な細胞内への Ca<sup>2+</sup>の流入が起こりやすいため, 虚血再灌流不整脈抑制作用は他のフリーラジカルスカベンジャーと比し, 弱い可能性が考えられる。しかし, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>による Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交換体の活性化は, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>から生じる $\cdot\text{OH}$ が G<sub>i</sub>1<sub>0</sub>を活性化させ, それがさらに PI<sub>3</sub>-Kinase を活性化させる経路を介することも

示唆されており<sup>17)</sup>, エダラボン投与により  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交換体活性増強は抑制されるとの報告もあり<sup>18)</sup>, 詳細なことはまだ解明されていない。また, 虚血再灌流初期にバースト状にラジカルが生成され,  $\cdot\text{O}_2^-$  はそれ自身に反応性は高くなく, 寿命も  $\text{m sec} \sim \text{sec}$  であるため, 直接脂質などの生体内分子と反応することはあまりないが,  $\cdot\text{OH}$  の反応性は極めて高く, その高い反応性のため寿命が短く ( $\text{n sec} \sim \mu\text{sec}$ ), 発生部位から離れた標的分子まで到達せず発生箇所の組織を損傷させる<sup>19)</sup>。エダラボンでは sustained VF 抑制作用は 50% が最大であったが, われわれと同条件で実験を行った椋田らは SOD の sustained VF 抑制作用は 25% を最大とする U-shape 型の用量効果曲線となることを示している<sup>11)</sup>。SOD は  $\cdot\text{O}_2^-$  から反応性の低い  $\text{H}_2\text{O}_2$  への反応を触媒するフリーラジカルの生成過程を抑制するのに対して, エダラボンは生成後の  $\cdot\text{OH}$  を捕捉するため, 投与したエダラボンでは捕捉しきれず, エダラボンの虚血再灌流不整脈抑制効果は SOD と比し弱かったと考えられる。また, リドカインやプロピバカインなど, 直接  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル遮断作用を有する薬剤では sustained VF, VF 抑制作用は濃度依存的に増強され, 0% まで発現が抑制されることが多いが, フリーラジカルスカベンジャーは U-shape 型を示すことが多い<sup>15,20,21)</sup>。エダラボンにおいても, HR が変動しなかったことから直接的な  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル遮断作用は少なく, そのため濃度依存的には再灌流障害が抑制されなかったのではないかと思われた。

今回実験で使用したエダラボンの濃度 ( $10 \sim 150 \mu\text{M}$ ) は, 臨床使用濃度 ( $6 \mu\text{M}$ ) の 2~25 倍とはるかに高濃度であった。エダラボン  $25 \mu\text{M}$  は臨床使用濃度の約 4 倍の濃度であるが, その量で最大の虚血再灌流障害抑制効果を示した。また, より有効な効果を得るためには, 本薬剤の心筋保護効果に加え, フリーラジカルの生成段階を抑制する薬剤と併用することが望ましいと考えられる。

## 結 語

今回, エダラボンの虚血再灌流不整脈抑制作用について検討した。エダラボン  $25 \mu\text{M}$  で最大 50% の Sustained VF 発生率の抑制効果を示した。

本研究にあたり, 薬物の提供, ならびにご意見, ご助言を頂きました三菱ウェルファーマ株式会社研究開発本部の皆様へ深く感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Kaneko M, Matsumoto Y, Hayashi H, et al: Oxygen free radicals and calcium homeostasis in the heart. *Mol Cell Biochem* 1994; 139: 91-100.
- 2) Minhaz U, Tanaka M, Tsukamoto H, et al: Effect of MCI-186 on postischemic reperfusion injury in isolated rat heart. *Free Radic Res* 1996; 24: 361-7.
- 3) Watanabe T, Egawa M: Effect of an antistroke agent MCI-186 on cerebral arachidonate cascade. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 1624-9.
- 4) Watanabe T, Yuki S, Egawa M, et al: Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: Possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1597-604.
- 5) Nishi H, Watanabe T, Sakurai H, et al: Effect of MCI-186 on brain edema in rats. *Stroke* 1989; 20: 1236-40.
- 6) Abe K, Yuki S, Kogure K: Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* 1988; 19: 480-5.
- 7) Jovanovic SV, Neta P, Simic MG: One-electron redox reactions of pyrazolin-5-ones. A pulse radiolysis study of antipyrine and analogues. *Mol Pharmacol* 1985; 28: 377-80.
- 8) Yanagisawa A, Miyagawa M, Ishikawa K: Cardioprotective effect of MCI-186 during acute ischemia-reperfusion injury in rats. *Int J Angiol* 1994; 3: 12-5.
- 9) 椋田高士, 田中一彦, 中村正人ら: ラット摘出心における虚血時間と再灌流不整脈との関係. 循環制御 1994; 15: 430-6.
- 10) Walker MJA, Curtis MJ, Hearse DJ, et al: The Lambeth Convention guidelines for the study of arrhythmias in ischemia, infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 447-55.
- 11) 椋田高士, 中村正人, 田倉 学ら: Superoxide Dismutase (SOD) の虚血再灌流不整脈に及ぼす影響. 基礎と臨床 1995; 29: 3653-60.
- 12) 林 秀晴: 再灌流による組織障害. 臨床検査 2001; 45: 302-5.
- 13) 竹尾正彦: 新しい free radical scavenger MCI-186 の心筋保護効果に関する実験的検討. 岡山医誌 1993; 105: 217-26.
- 14) Rajesh KG, Sasaguri S, Suzuki R, et al: Antioxidant MCI-186 inhibits mitochondrial permeability transition pore and upregulates Bcl-2 expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 2171-8.
- 15) Bernier M, Manning AS, Hearse DJ: Reperfusion arrhythmias: dose-related protection by anti-free radical interventions. *Am J Physiol* 1989; 256: H1344-52.

- 16) 岡部栄逸朗, 高橋俊介: 心筋虚血-再灌流傷害とフリーラジカル *Mebio*. 1994; 21-35.
- 17) Gen W, Tani M, Takeshita J, et al: Mechanisms of  $Ca^{2+}$  overload induced by extracellular  $H_2O_2$  in quiescent isolated rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol* 2001; 96: 623-9.
- 18) 日向正光, 松岡 功, 木村純子: モルモット心室筋細胞の過酸化水素による  $Na^+/Ca^{2+}$  交換機構活性化のメカニズム. 第53回日本薬理学会北部会. プログラム・口演要旨集 2002: 78
- 19) 増田和実, 田辺 解, 久野譜也: 運動と酸化ストレスと健康. *Bull Inst Health & Sport Sci* 2002; 25: 1-11.
- 20) Farkas A, Curtis MJ: Limited antifibrillatory effectiveness of clinically relevant concentrations of class I antiarrhythmics in isolated perfused rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39:412-24.
- 21) Zapata-Sudo G, Trachez MM, Sudo RT, et al. Is comparative cardiotoxicity of S(-) and R(+) bupivacaine related to enantiomer-selective inhibition of L-type  $Ca^{2+}$  channels? *Anesth Analg* 2001; 92: 496-501.

### Effects of Edaravone on Reperfusion-Induced Arrhythmias in the Isolated Rat Heart

Masayo Takami\*, Kazuya Urashima\*, Takako Nishihori\*  
Yoshihiko Hirotsu\*, Kazuhiko Tanaka\*

\*Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacokinetics, Osaka University of  
Pharmaceutical Sciences. Osaka, Japan

The effects of edaravone on reperfusion-induced ventricular arrhythmias in the isolated perfused rat heart were investigated. Using Langendorff perfusion-system, each isolated rat heart was perfused with Krebs-Henseleit buffer, containing various concentrations of edaravone (0, 10, 25, 50, 75, 100, 150  $\mu$ M) for 10 minutes. After that, each heart was subjected to regional ischemia (11min) and reperfusion (3min). The result showed that edaravone had no significant effect on coronary flow

and heart rate at any time during the experiment. At 25, 75, 100  $\mu$ M of edaravone, the incidence of reperfusion-induced ventricular fibrillation (VF) was significantly reduced from the control value ( $p < 0.05$ ). At 25  $\mu$ M of edaravone, the incidence of sustained VF was significantly reduced from 92% to 50% ( $p < 0.05$ ).

Edaravone is suggested to have a protective effect against reperfusion-induced arrhythmias.

**Key words** : edaravone, ischemia, reperfusion, arrhythmia, free radical

(Circ Cont 2004; 25: 261-266.)